

OSTEOLOGICKÝ BULLETIN

Časopis věnovaný problematice skeletu

REDAKČNÍ RADA *)

Šéfredaktor:

Užší rada:

Doc. MUDr. Milan Bayer, CSc., Praha
Doc. MUDr. Štěpán Kutílek, CSc., Pardubice
MUDr. Jan Rosa, Praha
MUDr. Václav Vyskočil, PhD., Plzeň

Členové:

Prof. MUDr. Jaroslav Blahoš, DrSc., Praha
Prof. MUDr. Petr Broulík, DrSc., Praha
Prof. MUDr. Rajko Doleček, DrSc., Ostrava
Doc. MUDr. Josef Donát, DrSc., Hradec Králové
Prof. MUDr. Rastislav Džúrik, DrSc., Bratislava, SR
MUDr. Petr Kasalický, CSc., Praha
Prof. Roman S. Lorenc, M. D., Ph.D.,
Warszawa, PL

MUDr. Pavol Masaryk, CSc., Piešťany, SR
Prof. MUDr. Vladimír Palička, CSc., Hradec Králové
Prof. MUDr. Juraj Payer Jr., CSc., Bratislava, SR
Prof. Dr. med. Meinrad Peterlik, Wien, A
Jonathan Reeve, DM, DSc, FRCP, Cambridge, UK
Prof. MUDr. Jozef Rovenský, DrSc., Piešťany, SR
Prof. Leon Sokoloff, M. D., Setauket, USA
MUDr. Ivo Sotorník, DrSc., Praha
Prof. MUDr. Jan Štěpán, DrSc., Praha
Prof. MUDr. Karel Trnavský, DrSc., Praha
Prof. MUDr. Ivana Žofková, DrSc., Praha

*) V době tisku tohoto čísla prochází redakční rada inovací.

VYDAVATEL:



Adresa redakce a příjem inzerce:

Trios, s. r. o.
Zakouřilova 142, 149 00 Praha 4-Chodov
tel.: 267 912 030, fax: 267 915 563
e-mail: redakce@trios.cz
Redakce: Eva Svobodová, Mgr. Hedvika Tvrdá
Inzerce: Mgr. Sabina Janovicová, DiS.

Sazba: SILVA, s. r. o.

Pod Děkanou 82, Praha 4
e-mail: pfck@bohem-net.cz
Tisk: Grafotechna,
Lýskova 1594/33, Praha 13-Stodůlky

Vychází 4x ročně.

Povoleno Ministerstvem kultury ČR
pod č. MK ČR 7352.

ISSN 1211-3778

Podávání novinových zásilek povolila Česká pošta
s. p., odštěpný závod Praha, č. j. nov. 6063/96 ze
dne 9. 5. 1996.

Vydavatel nenes odpovědnost za údaje a názory
autorů jednotlivých článků nebo inzerčí. Současně
si vyhrazuje právo na drobné stylistické úpravy člán-
ků. Zasláné příspěvky se nevracejí, jsou archivová-
ny v redakci TRIOS, na požádání vrátí redakce obra-
zovou dokumentaci. Otištěné příspěvky nejsou ho-
norovány.

Žádná část tohoto časopisu nesmí být bez před-
chozího písemného souhlasu vlastníka autorských
práv kopírována a rozmnožována za účelem dalšího
rozšiřování v jakékoliv formě či jakýmkoliv způso-
bem (ať mechanickým, nebo elektronickým – včetně
pořizování fotokopíí, nahrávek či informačních data-
bází).



OBSAH

ÚVODNÍK

M. Bayer, Š. Kutílek

3

PŮVODNÍ PRÁCE

**Kyfoplastika a vertebroplastika v terapii osteoporotických
obratlových zlomenin**

P. Pilát, P. Neckař, M. Sauer

4

PŘEHLEDNÝ ČLÁNEK

Genetický výskum osteoporózy: možnosti a experimentálně východiská

R. Omelka, M. Martiniaková, I. Žofková

11

Perspektivní přípravky pro léčbu osteoporózy

Š. Kutílek, T. Hála T.

17

DOPORUČENÝ POSTUP

**Doporučené postupy pro diagnostiku a terapii postmenopauzální
osteoporózy II. ČÁST PRVNÍ**

J. Rosa

24

**Osteoporóza. Doporučený diagnostický a léčebný postup
pro všeobecné praktické lékaře. 2006**

J. Blahoš, V. Palička, S. Býma

35

INFORMACE

**10. Mezinárodní kongres českých a slovenských osteologů;
Luhačovice 28.–30. 10. 2007**

Osteocentrum Krajské nemocnice Pardubice

T. Hála

21

39

Pracovní den ve Zlíně

Ze světové literatury

IOF (Mezinárodní nadace pro osteoporózu)

40

41

44

Obrázek na titulní straně: Předloktí u osteogenesis imperfekta III. typu s typickou madelungoidní deformitou (z archivu MUDr. V. Vyskočila, PhD.).



OSTEOLOGICAL BULLETIN

A journal devoted to problems of the skeleton

EDITORIAL BOARD *)

Editor in Chief:

Advisory Board:

Doc. MUDr. Milan Bayer, CSc., Praha
 Doc. MUDr. Stěpán Kutílek, CSc., Pardubice
 MUDr. Jan Rosa, Praha
 MUDr. Václav Vyskočil, Ph.D., Plzeň

Editorial Board:

Prof. MUDr. Jaroslav Blahoš, DrSc., Praha
 Prof. MUDr. Petr Broulík, DrSc., Praha
 Prof. MUDr. Rajko Doleček, DrSc., Ostrava
 Doc. MUDr. Josef Donát, DrSc., Hradec Králové
 Prof. MUDr. Rastislav Dzurík, DrSc., Bratislava, SR
 MUDr. Petr Kasalický, CSc., Praha
 Prof. Roman S. Lorenc, M. D., Ph. D.,
 Warszawa, PL
 MUDr. Pavol Masaryk, CSc., Piešťany, SR
 Prof. MUDr. Vladimír Palička, CSc., Hradec Králové
 Prof. MUDr. Juraj Payer Jr., CSc., Bratislava, SR
 Prof. Dr. med. Meinrad Peterlik, Wien, A
 Jonathan Reeve, DM, DSc, FRCP, Cambridge, UK
 Prof. MUDr. Jozef Rovenský, DrSc., Piešťany, SR
 Prof. Leon Sokoloff, M. D., Setauket, USA
 MUDr. Ivo Sotorník, DrSc., Praha
 Prof. MUDr. Jan Stěpán, DrSc., Praha
 Prof. MUDr. Karel Trnavský, DrSc., Praha
 Prof. MUDr. Ivana Žofková, DrSc.

*) The Editorial Board is currently undergoing personal changes.

PUBLISHER:



Editorial office:

Trios Ltd.
 Zakouřilova 142, 149 00 Praha 4-Chodov
 tel.: 267 912 030, fax: 267 915 563
 e-mail: redakce@trios.cz
 Eva Svobodová, Mgr. Hedvika Tvrdá
 Advertising: Mgr. Sabina Janovicová, DiSc.

DTP: SILVA Ltd.

Pod Děkanou 82, Praha 4
 e-mail: pfck@bohem-net.cz

Printed by: Grafotechna Ltd.

Lýskova 1594/33, Praha 13-Stodůlky

4 issues per volume.

ISSN 1211-3778

Copyright © Trios Ltd. All rights reserved.
 The views expressed in this journal are not necessarily those of the Editor or Editorial Board.



CONTENTS

EDITORIAL

M. Bayer, Š. Kutílek

3

ORIGINAL ARTICLE

Kyphoplasty and vertebroplasty in the treatment of osteoporotic vertebral fractures

P. Pilát, P. Neckař, M. Sauer

4

REVIEW

Genetic research in osteoporosis: perspectives and experimental bases

R. Omelka, M. Martiniaková, I. Žofková

11

Promising agents for treating osteoporosis

Š. Kutílek, T. Hála T.

17

GUIDELINES

Recommended procedures for diagnosing and treating postmenopausal osteoporosis II. PART ONE

J. Rosa

24

Osteoporosis. Recommended diagnostic and therapeutic procedures for general practitioners. 2006

J. Blahoš, V. Palička, S. Býma

35

INFORMATIONS

10th International Congress of Czech and Slovak Osteologists; Luhačovice 28.–30. 10. 2007

21

Osteology Centre, Regional Hospital Pardubice

T. Hála

39

Zlín 2006 Working Day

40

News from around the world

41

IOF launches global physician training in osteoporosis diagnosis.

44

Cover page: Forearm of patient with osteogenesis imperfecta type III with typical Madelung-like deformity (file image MUDr. V. Vyskočil, PhD.).

Vážení přátelé, čtenáři Osteologického bulletinu,

držíte v rukou první číslo roku 2007, jímž začíná dvanáctý ročník časopisu. Duchovním otcem bulletinu a jeho prvním šéfredaktorem byl profesor Stanislav Havelka a časopis začal vycházet prakticky současně s ustavením odborné Společnosti pro metabolická onemocnění skeletu ČLS JEP. Brzy našel své čtenáře v českých i slovenských lékařských kruzích. Po nějaké době vznikla v tehdejší redakční radě okolo prof. Havelky malá aktivní skupinka, jež redakční práci efektivněji zajišťovala. Měli jsme tu čest být jejími členy. Když na podzim roku 2004 Standa zemřel, vzala si tato „užší redakční rada“ za cíl nejen zachovat, ale dále zvyšovat úroveň časopisu a udržet zájem čtenářské obce o něj. Tyto snahy v posledních letech přinesly pravidelná, dvojitě zaslepená a nezávislá recenzní řízení, inovaci „Pokynů pro autory“, některé nové rubriky a v loňském roce jsme také poprvé mohli vyplácet autorské honoráře. Archiv již publikovaných čísel se začíná objevovat na webovské stránce SMOS.

V dnešní přetechnizované elektronické době se tištěné slovo stává výjimkou. Lidé si spolu sice více dopisují než mluví, ale vše se děje prostřednictvím mailů, SMS zpráv a chatů. Vyhlížení poštovního doručovatele je už jen scénkou z filmu pro pamětníky. Vycházejí virtuální časopisy i knihy. Bezpochyby je to z určitého pohledu dobře. Problémem pro nás již není nedostatek informací, ale jejich nadbytek. Příval dat, kterému jsme každý den vystaveni, už dávno přesahuje možnosti jednoho mozku. Uspěje ten, kdo je umí rychle a účelně třídit – vybrat nezbytné, spěšně projít zajímavě, nicméně postradatelné a přeskočit nepotřebné.

Tištěný odborný časopis tak v současnosti získává novou roli. Není již jediným zdrojem konkrétních cílených informací, které v péči o své pacienty potřebujete. Ty se dají lehce a rychle najít na internetu. Měl by Vás však přimět k zastavení. Někdo si dal práci a prostudoval za Vás ohromné množství recentních poznatků o určité problematice, aby je pak utřídil a skloubil do ucelené formy přehledného článku, který Vám pomůže se v ní rychle zorientovat. Jiní kolegové prezentují v původní práci výsledky svého zkoumání u skupiny nemocných. Kazuistika má seznámit lékařskou veřejnost s neobvyklým případem, který autoři museli řešit. Své názory, úvahy a reakce na uveřejněné texty může kdokoli vyjádřit dopisem redakci.

Jak známo, Osteologický bulletin je věnován osteoporóze a ostatním metabolickým onemocněním skeletu. Záběr může být ještě širší – nebráníme se žádným tématům, pokud mají ke skeletu nějaký vztah. Osteologie bude těžko někdy lékařskou specializací *sui generis*. V tom však tkví její možnosti. Kráčí napříč lékařskou vědou a dotýká se řady odborností (endokrinologie, revmatologie, interního lékařství, gynekologie, pediatrie, geriatrie, atd.). Každá z nich řeší ve vztahu ke kostní tkáni trochu odlišné problémy a dívá se na metabolické osteopatie ze svého úhlu pohledu. Využijme

toho a obohatme se navzájem. Veškerý pokrok vědeckého poznání přináší sice ověření či popření předchozích teorií, ale ve svém důsledku před nás staví jen nové a nové otázky. Hledání pravdy je nekonečné a děje v lidském organizmu, kostní tkáň nevyjímaje, si od svého vzniku až do konce existence stále ponechávají řadu tajemství. Mění se však úroveň bádání. Co bylo ještě včera zkoumáno z hlediska tkání a buněk, se dnes snaží objasnit molekulární genetika.

V nedávné době došlo v naší odborné společnosti k personálním obměnám. Na jaře loňského roku rozhodli členové SMOS volbami o novém složení výboru na další období. Stejně tak je nezbytné, aby určité změny proběhly i v redakční radě. Někteří dosavadní členové si sami přáli její řady opustit a objevují se nové tváře. Časopis opět bude mít osobu šéfredaktora a jeho zástupce. Definitivní výčet těch, kteří Vám budou za úroveň časopisu zodpovídat, naleznete v příštím čísle. Představujeme si, že redakční práce bude plánována s dostatečným časovým předstihem. Pokud to situace dovolí, chtěli bychom jednotlivá čísla časopisu během roku zaměřit na různé okruhy témat souvisejících s metabolickými osteopatiemi. Také předpokládáme, že součástí většiny čísel bude úvodník od některé z významných osobností v oboru. Samozřejmě hodláme zachovat nároky na úroveň příspěvků. Dvojitě zaslepené a nezávislé recenzní řízení budeme ve spolupráci s řadou z Vás zajišťovat i nadále. Kromě původních prací uvítáme přehledné články, krátká sdělení i zajímavé kazuistiky. Učiníme vše pro to, abychom zůstali v nepočtené skupince těch časopisů, jež svým příspěvatelům do odborné části vyplácejí odpovídající autorské honoráře. Součástí každého čísla bude i nadále rubrika „Ze světové literatury“ a chtěli bychom s Vaší pomocí pokračovat v představování jednotlivých osteocenter v České a Slovenské republice, aby se o jejich existenci a poskytovaných službách odborná veřejnost dozvěděla. Řada z Vás se během roku zúčastní kongresů či sympozií s osteologickou tematikou u nás i v zahraničí, někdo má dokonce možnost po určitou dobu v cizině též pracovat – pošlete nám prosím o svých dojmech a zkušenostech „Zprávy z cest“. Budeme uveřejňovat recenze nových knih a oznámení o možných grantech a významných událostech na poli osteologie u nás i ve světě. Budete-li mít zájem o odbornou inzertní rubriku – nabídka či poptávka – volná místa či technické vybavení osteocenter a osteologických pracovišť – dejte nám vědět. V neposlední řadě stojíme o Vaše názory, připomínky a komentáře, které rádi otiskneme v rubrice „Dopisy redakci“. I případná kritika je lepší než pouhé mlčení. Chtěli bychom časopis průběžně rozvíjet tak, abyste v něm nacházeli vše, co od něj čekáte. Jsme tu pro Vás a budeme rádi, pokud zůstanete našimi čtenáři.

Doc. MUDr. Milan Bayer, CSc.
Doc. MUDr. Štěpán Kutflík, CSc.

Kyfoplastika a vertebroplastika v terapii osteoporotických obratlových zlomenin

P. PILÁT¹, P. NECKAŘ², M. SAUER²

¹Ortopedické oddělení, Masarykova nemocnice Ústí nad Labem, ²Chirurgická klinika IPVZ, Masarykova nemocnice Ústí nad Labem

SOUHRN

P. Pilát, P. Neckař, M. Sauer: **Kyfoplastika a vertebroplastika v terapii osteoporotických obratlových zlomenin**

Záměr práce: Vertebro- a kyfoplastika (VP, KP) je nová metoda používaná při léčbě osteoporotických zlomenin obratlových těl. Jedná se o relativně jednoduchou a bezpečnou techniku, jejímž přínosem je odstranění bolesti a možnost časně mobilizace pacientů. Záměrem práce bylo srovnat účinnost VP a KP ve vztahu k úlevě od bolesti, sledovat dobu trvání analgetického účinku a zhodnotit komplikace.

Materiál a metodika: Od 4/2003 do 2/2006 jsme VP a KP provedli u 38 pacientů, nejčastěji byl postižen 1. bederní a 12. hrudní obratel, v klasifikaci dle Magerleho se nejčastěji jednalo o typ zlomeniny A.1.3., A.3.1. a A.1.2. Ke zhodnocení stavu operovaných pacientů jsme použili Visual Analogue Scale (VAS).

Výsledky: Celkový počet operovaných a dotázaných pacientů byl 38, správně vyplněné dotazníky jsme obdrželi od 26, z toho bylo 11 pacientů ošetřeno KP a 15 VP. U 1 pacienta byla provedena současně KP i VP. 1 dotazník byl nedostatečně vyplněn, 3 pacienti byli v době dotazníkového šetření mrtví a od 7 pacientů jsme dotazník neobdrželi.

Analgetický účinek operačních metod – Hodnota průměru VAS pro obě skupiny pacientů (VP, KP) byla před operací 8,5 (3,6–10), při propuštění 3,0 (0–6,6) a v době dotazníkového šetření (min. 3 měsíce od operace) 1,5 (0–5,5). Ve skupině KP – 8,9 (7,8–10), při propuštění 2,7 (0,5– 4,5), v době dotazníkového šetření 1,4 (0–3,0). Ve skupině VP – VAS před operací 8,5 (5,3–10), při propuštění 3,1 (0–6,6), v době dotazníkového šetření 1,6 (0–5,5).

Doba trvání analgetického účinku – zkoumání byli pacienti více jak 12 měsíců po operaci, 12 pacientů po VP a 8 po KP. Hodnota VAS pro obě skupiny byla při propuštění 2,9 (0–6,6) a v době dotazníkového šetření 1,3 (0–3,5), ke zhoršení stavu nedošlo ani v jednom případě. Ve skupině KP – VAS při propuštění 2,6 (0,5–4,5), v době dotazníkového šetření 1,1 (0–3,0). Ve skupině VP – VAS při propuštění 3,0 (0–6,5), v současnosti 1,3 (0–3,5).

Komplikace – 2krát (4,5 %) leak s neurologickou symptomatologií, 1krát dehiscence rány po miniinvasivním přístupu a 12krát (27 %) klinicky němý leak paravertebálně, 1krát kompresivní zlomenina sousedního obratlového těla.

Diskuze: Několikaleté zkušenosti prokazují účinnost VP a KP. S touto operační technikou jsme začali v roce 2003, miniinvasivní techniku jsme nahradili perkutánním přístupem. Podle stupně postižení se rozhodujeme pro VP či KP, účinnost obou metod je takřka shodná. Četnost a druh komplikací v našem souboru se výrazně neliší od jiných pracovišť.

Závěr: V souladu s jinými studii prokazujeme analgetickou účinnost VP a KP, tento efekt je trvalý. Operaci považujeme za relativně jednoduchou a bezpečnou, umožňující časný návrat pacientů k původní pohybové aktivitě. Nejčastější komplikací je leak kostního cementu, který je většinou asymptomatický. Abychom mohli potvrdit dlouhodobý efekt VP a KP budeme pacienty i nadále sledovat.

Klíčová slova: Osteoporóza, vertebroplastika, kyfoplastika, PMMA, leak

SUMMARY

P. Pilát, P. Neckař, M. Sauer: **Kyphoplasty and vertebroplasty in the treatment of osteoporotic vertebral fractures**

Purpose of the work: Vertebro and kyphoplasty [VP, KP] is a new method, which is used in the treatment of the osteoporotic vertebral fractures. It's relatively simple and safe technique, which brings almost immediate loss of pain and the possibility of early patients mobilization. Purpose of the work was to compare the effectivity of VP and KP in connection to relief from the pain, monitoring the time of analgetic effect and summing up the complications.

Material and procedure: From 4/2003 to 2/2006 we made VP and KP on 38 patients, most often was damaged the L1 and the Th12. According to Magerles classification were identified these types of fractures: A.1.3, A.3.1. and A.1.2. We used Visual Analogue Scale [VAS] for evaluation of the operated patient's status.

Results: Complete number of operated and interviewed patients was 38, there were 26 properly filled in questionnaires, and out of those 11 were from patients, who had been operated by KP and 15 from VP patients. KP and VP was performed at the same time in one patient.

Analgetic effect – Average VAS for both groups of patients [VP, KP] was before operation 8.5, and upon dismissal from the hospital 3.0 and nowadays – at least 3 months after operation the VAS is 1.5. In group KP – VAS before operation 8.9, after operation 2.7, present 1.4. In group VP – VAS before operation 8.5, after operation 3.1, present 1.6. We didn't find out any significant difference between both groups [KP vs. VP] in easing the pain.

The duration of the effects – we evaluated the patients more than 12 months after operation: 12 after VP and 8 after KP. VAS upon release was 2.9, present 1.3. In group KP – VAS by releasing 2.6, present 1.1. In group VP – VAS by releasing 3.0, present 1.3. Analgetic effect lasts more than 1 year.

Complications – Twice (4.5 %) leak with neurological symptomatology, once dehiscence of the wound after mini-invasive access and 12 times (27 %) clinically uneventful paravertebral leak. One compressive fracture of neighbouring vertebral body.

Discussion: Experience gained from several years, shows the effectivity of using VP and KP. We have been using this technique since 2003, and we have switched from originally miniinvasive access to percutaneous access. Our decision about VP or KP is based on level of damage. Effectivity of both methods is almost the same. We didn't notice any loss of analgetic effect, revealed problems aren't percentually different from experience gained in other hospitals.

Conclusion: In accordance with previously performed studies, we confirm the effectivity of VP and KP. We consider the operation relatively simple and safe, with patients benefiting from an early restoration of original motoric activity. We consider leak of bone cement as the main complication.

Keywords: Osteoporosis, vertebroplasty, kyphoplasty, PMMA, leak.

Osteologický bulletin 2007;12 (1): 4–9

Adresa: MUDr. Pavel Pilát, Masarykova nemocnice v Ústí nad Labem, příspěvková organizace, Sociální péče 3316/12A, 401 13 Ústí nad Labem, e-mail: pavel.pilat@mnul.cz

Došlo do redakce: 22. 11. 2006

Přijato k tisku: 19. 2. 2007

Úvod

Osteoporóza je metabolické kostní onemocnění charakterizované snížením kostní hmoty a změnou mikroarchitektury kostní tkáně, která vede ke zvýšení fragility kosti a vyššímu riziku vzniku zlomenin [1]. Díky zvyšujícímu se průměru délky života je medicína stále více konfrontována s nemocemi vznikajícími ve starším věku – do kterých osteoporóza patří. Podle statistických údajů se výskyt osteoporotických zlomenin za posledních 5 desetiletí zčtyřnásobil [2]. WHO definuje a dělí osteoporózu do jednotlivých stupňů podle nálezu při denzitometrickém vyšetření skeletu. Je-li denzita kostní hmoty rovna nebo nižší než 2,5 násobek standardní odchylky (SD) od střední hodnoty maximální kostní hmoty u mladých zdravých jedinců – je osteoporóza verifikována. Dojde-li ke klinické manifestaci zlomeniny v osteoporotickém terénu, je možno použít termínu těžká osteoporóza [3]. Podle posledních údajů trpí osteoporózou cca 30 % bílých postmenopauzálních žen v Evropě [4,5]. Osteoporotické zlomeniny thorakolumbální oblasti páteře patří, vedle zlomenin horního konce humeru, distálního radia a zlomenin proximálního femuru, k nejčastějším zlomeninám starých lidí [5,6]. Typická je kompresivní zlomenina horní krycí plochy těla, bez postižení zadní hrany, po bagatelních traumatech (např. pád v domácnosti)[6]. Již zjištěná zlomenina obratlového těla zvyšuje riziko další zlomeniny 7,4krát [7].

Perkutánní vertebroplastika (VP) byla poprvé použita roku 1984 – Galibert a Deramond [8]. První indikací bylo ošetření destrujícího hemangiomu obratlového těla. V posledních letech se užití kostního cementu (PMMA – PolyMethylMethAcrylate) rozšířilo v indikacích a terapii osteolytických a porotických změn obratlových těl. Díky vertebroplastice máme k dispozici metodu, která umožňuje pomocí aplikovaného cementového přípravku stabilizovat a zpevnit obratlové tělo, a tím zabránit jeho dalšímu kolapsu [9]. Kyfoplastika (KP) představuje metodu, kdy před aplikací kostního cementu provedeme dekyfotizaci těla pomocí instrumentária. V současné době se používají různé cementové přípravky, jejichž předností je dostatečná rentgenologická kontrastnost a hyperviskozita s cílem snížení nežádoucích účinků. Hydroxyapatit a užití růstových faktorů s osteoinduktivní funkcí je jedním z posledních trendů výzkumu [10,11,12].

Cíl práce

Jednalo se o retrospektivní studii na základě dotazníkového šetření (Visual Analogue Scale) u pacientů ošetřených

VP či KP na našem oddělení v období od dubna 2004 do února 2006. Cílem práce bylo:

1. porovnat účinnost VP versus KP ve vztahu k úlevě od bolesti,
2. vyhodnotit trvání analgetického účinku více jak s 12měsíčním odstupem od operace,
3. popsat komplikace, se kterými jsme se setkali.

Soubor pacientů a metodika

Soubor pacientů

Od dubna 2003 do února 2006 jsme provedli vyplnění zlomeného obratlového těla pomocí kostního cementu u 38 pacientů. Z toho bylo 28 žen a 10 mužů s průměrným věkem 73 let (53–87 let). Celkem jsme ošetřili 44 zlomenin obratlových těl. VP jsme ošetřili 29 obratlových těl a kyfoplastikou (KP) 15 zlomenin, u dvou pacientů jsme kombinovali KP a VP během jedné operace. U čtyř pacientů jsme provedli dvouetážovou aplikaci cementu během jednoho zákroku.

Nejčastěji jsme se setkali se zlomeninou L1 (17krát) a Th12 (14krát). Nejčastějším typem zlomeniny dle Magerleho klasifikace (14) byl typ A.1.3. (19krát), A.3.1. (12krát), A.1.2. (8krát).

Předoperační vyšetření

Klinické předoperační vyšetření zahrnovalo: objektivní celkové, místní a orientační neurologické vyšetření. U všech pacientů bylo provedeno RTG vyšetření ve dvou projekcích a u většiny i CT vyšetření. Předoperační příprava zahrnovala základní interní a laboratorní vyšetření s akcentací odhalení případné koagulopatie.

Indikace k operaci

K operaci jsme indikovali pacienty s úrazovou anamnézou, odpovídajícím klinickým a rentgenologickým nálezem osteoporotické zlomeniny obratlového těla. VP jsme provedli při současném výskytu akutně vzniklé bolesti a nálezu zlomeného osteoporotického obratlového těla s kyfotizací méně než 30 %, nebo bolestí trvající déle než 6 týdnů po konzervativní terapii při absenci neurologického deficitu. KP byla užitá u zlomenin, kde snížení obratlového těla bylo více než 30 % původní výšky těla obratle.

Technika operace

Všechny operace byly provedeny v celkové anestezii. Pacient je v pronační poloze s podložením v oblasti hrudního

koše (výše prsních bradavek) a pánve. Za kontroly RTG mobilního C ramene plánujeme přístup ke zlomenému obratli – k hrudnímu obratli buď trans- či extrapedikulární a u beder-

Obr. 1
Vertebroplastika



Obr. 2
Vertebroplastika



ního transpedikulární vstup. Miniinvasivním zadním přístupem jsme operovali v období 4/2003–12/2004 (standardně unipedikulární vstup), do obratlového těla jsme aplikovali kostní cement pod vizuální a RTG kontrolou (obr. 1, 2). Od roku 2005 jsme standardně operovali perkutánně z bodové incise, kde celý operační výkon je kontrolován pomocí RTG mobilního C ramene. V období 4/2003–12/2004 jsme ke KP používali Fogartyho katetr, jehož naplněním jsme dekyfotizovali komprimované tělo. Od roku 2005 ke KP používáme firemní sety určené výhradně k tomuto účelu (Kyphon – Kyphon Inc., California, USA; Sky Bone Expander – Disc O Tech Medical Technologies Ltd., Herzeliya, Izrael) tak, aby kyfotizace segmentu byla snížena na minimum (obr. 3, 4). Cement (Spineplex TM, Stryker, Irsko) má při aplikaci pastózní konzistenci k zamezení komplikací (leak, embolizace). Standardně aplikujeme 4–5 ml cementu do obratlového těla.

Pooperační terapie

Antibiotickou profylaxi jsme u perkutánní techniky standardně nepoužívali, u miniinvasivních přístupů ano. Prevenci TEN (Trombo-embolická nemoc) provádíme vždy dle zásad našeho oddělení.

Pooperačně se začalo 1. den s aktivní rehabilitací – izometrické posilování břišního a paravertebrálního svalstva, vertikalizací a chůzí. První pooperační den je již pacient v zásadě bez omezení stran operované páteře a je schopen zátěže. Trupová ortéza není v podstatě nutná, přesto jsme řadu pacientů vybavili měkkou bederní ortézou. Po propuštění jsme pacienty klinicky a rentgenologicky kontrolovali 4.–6. týden od operace a dále s odstupem půl roku.

Metodika hodnocení

Ke zhodnocení bolestivého stavu pacientů operovaných v daném období jsme použili Visual Analogue Scale (VAS) [15]. Tento dotazník vizuální škály bolesti přiřazuje hodnotu 0 žádné bolesti a maximální bolesti hodnotu 10. Zaměřili jsme se na hodnocení stavu bolesti ve třech časových obdobích: 1. před operací, 2. při propuštění, 3. v „současné době“ – při vyplňování dotazníku (min. 3 měsíce od operace). K statistickému hodnocení výsledků jsme použili metodu testování hypotéz. Výpočty jsme provedli pomocí počítačového F-testu, T-testu (Studentovo (t) rozdělení) při zvolené hladině významnosti 0,05 (P_0). Nulovou hypotézu (H_0) jsme formulovali: „Není rozdíl mezi hodnotami VAS daných souborů pacientů“. Alternativní hypotézu (H^1) jsme definovali: „Soubory si v hodnotách VAS nejsou rovny“. Nulová hypotéza byla zamítnuta, jestliže počítačem vypočtená hodnota pravděpodobnosti (p) byla menší než zvolená hladina významnosti ($p < P_0$).

Mezi těžké komplikace jsme zařadili takové, které si vyžádaly další chirurgickou terapii. Do skupiny lehkých komplikací jsme zařadili i peroperační paravertebrální únik (leak) cementu, který nevyvolal klinickou symptomatologii.

Výsledky

Z celkového počtu 38 pacientů, které jsme obeslali dotazníkem VAS, jsme získali nazpět 26 správně vyplněných dotazníků – z toho 11 bylo od pacientů ošetřených KP a 15 od pacientů ošetřených VP, 1 dotazník byl od pacienta, u kte-

rého byla provedena jak KP, tak i VP. Dále 1 neúplně vyplněný dotazník byl vyřazen, 3 pacienti byli v době dotazníkového šetření mrtví a 7 pacientů se nám nepodařilo kontaktovat.

I. Porovnání VAS u skupiny KP a VP

1. Průměr VAS pro obě skupiny pacientů (KP, VP) byl před operací 8,5 (3,6–10), VAS při propuštění byl 3,0 (0–6,6), v době dotazníkového šetření – minimálně 3 měsíce od operace 1,5 (0–5,5). Lze vypočítat, že bolest se u pacientů snížila v průměru o 66 % v období při propuštění a o 82 % v době dotazníkového šetření.
2. Pro skupinu KP – byla hodnota VAS před operací 8,9 (7,8–10), při propuštění 2,7 (0,5–4,5), v době dotazníkového šetření 1,4 (0–3,0).
3. Pro skupinu VP – jsme zjistili hodnotu průměru VAS před operací 8,5 (5,3–10), při propuštění 3,1 (0–6,6), v době dotazníkového šetření 1,6 (0–5,5).

Zjistili jsme signifikantní snížení bolesti po operaci oproti předoperačnímu stavu ($p = 0,03$). Nezjistili jsme signifikantní rozdíl ($p = 0,14$) analgetického účinku mezi oběmi skupinami KP vs. VP.

Pro úplnost výsledků je nutné podotknout, že jsme nezjistili signifikantní rozdíl ($p = 0,58$) průměru VAS mezi skupinami, kde byl pro KP použit Fogartyho katetr-VAS při propuštění 2,4 (0,5–4,3) a u skupiny KP při použití firemního expandéru-VAS při propuštění 2,6 (1,2–4,5).

II. Trvání analgetického účinku

Zkoumány byly hodnoty VAS u pacientů, kteří při vyplňování dotazníku byli více jak 12 měsíců po operaci. Celkem se jednalo o 20 pacientů, z toho 8 pacientů ošetřených KP a 12 VP.

1. Pro obě skupiny pacientů (KP, VP) byl průměr VAS při propuštění 2,9 (0–6,6) a v době dotazníkového šetření více jak 12 měsíců od operace 1,3 (0–3,5), přičemž ke zhoršení stavu nedošlo ani v jednom případě.
2. Výsledky trvalého analgetického účinku při porovnání obou skupin pacientů (KP vs. VP): hodnota průměru VAS při propuštění u pacientů s KP byla 2,6 (0,5–4,5), u pacientů s VP 3,0 (0–6,5). Průměr VAS v době dotazníkového šetření u skupiny KP byl 1,1 (0–3,0) a u skupiny s VP 1,3 (0–3,5). Nezjistili jsme statisticky významný rozdíl trvalého analgetického účinku mezi oběma metodami ($p = 0,09$).

III. Komplikace

Těžké komplikace se vyskytly v našem souboru 3krát (6,8 %). Z toho 2krát leak cementu (4,5 %) s neurologickou iritační symptomatologií – 1krát leak směrem do páteřního kanálu nutící nás k další operační intervenci (po VP) a 1krát únik s transienní iritační symptomatologií (po KP). Dále 1krát dehiscence rány (po miniinvasivním přístupu) s nutností resutury.

Lehké komplikace – paravertebrální leak bez klinické symptomatologie se vyskytl u 12 ošetřených zlomenin (27 %), z tohoto 2krát po KP a 10krát po VP. Dále jsme se jednou setkali se zlomeninou sousedního obratlového těla v návaznosti na augmentaci těla, zjištěnou při první následné kontrole.

Diskuze

Účelnost vertebro- a kyfoplastiky byla v mnoha biomechanických [16,17] a klinických studiích ověřena [7,9,12,13, 18–22]. I z těchto důvodů jsme KP a VP zařadili do základního spektra operačních výkonů na našem pracovišti v terapii osteoporotických zlomenin obratlového těla. Cílem operace je prevence progresu kyfotické deformity obratlového

Obr. 3
Kyfoplastika



Obr. 4
Kyfoplastika



těla, snížení až vymizení bolesti, časná mobilizace a zlepšení kvality života. Účinnost konzervativní terapie – korzetoterapie nebyla dosud žádnou randomizovanou studií prokázána [5,21]. V naší skupině jsme přesto řadu pacientů vybavili měkkou bederní ortézou, a to z důvodů psychologických (řada starších pacientů nedovedla pochopit, že po tak „banální“ operaci při tak „vážném“ postižení páteře nepotřebují ani korzet).

Indikace

Odborné společnosti jednotlivých oborů a zemí se shodují a částečně různí v kritériích, kdy užít konzervativní a kdy operační postup u porotické zlomeniny obratlového těla. Situace, které operatérovi dávají důvody k provedení VP či KP, jsou i dle našich zkušeností v zásadě následující: 1. Akutní, lokalizovaná bolest zad s nálezem komprese osteoporotického obratlového těla, nebo stav po konzervativní terapii, která nevedla k odstranění potíží do 6 týdnů. 2. Patologická zlomenina při disseminaci maligního tumoru [13].

Kontraindikace k operaci

Relativní kontraindikace-neurologická symptomatika, parciální či úplné postižení zadní hrany obratlového těla, stenóza páteřního kanálu způsobená fragmentem zlomeného obratle či hypertrofií fazet, mladý věk pacienta, ošetření více jak 3 obratlových těl v jedné době.

Absolutní kontraindikace-asymptomatická, stabilní zlomenina, účinná konzervativní léčba, tzv. „profylaktická“ VP/KP u osteoporózy, koagulopatie, aktivní infekce [13].

Analgetický účinek

Z našeho pohledu hlavními výhodami KP i VP jsou zejména: Krátký operační čas, a tím nízké zatížení pacienta operačním výkonem. Jelikož skupinu tvoří zejména gerontologičtí, polymorbidní pacienti, je tento fakt obzvláště výhodou. Dále klinicky významná úleva od bolesti [9,13,23], a tím rychlý návrat pacientů do běžného života. Krátká doba hospitalizace (v naší skupině průměrně 5–6 dní), a s tím spojené snížení nákladů na hospitalizaci. V odborné literatuře se udává průměr VAS před operací v rozmezí 8–9 bodů [13,23], snížení bolesti po operačním výkonu v průměru o 6 až 7 bodů VAS [20,23,24,26] bez výrazného rozdílu mezi KP a VP.

Odborná literatura potvrzuje trvání analgetického účinku KP či VP [18,25]. V našem souboru se hodnota VAS v době dotazníkového šetření dokonce snížila oproti stavu při propuštění. Toto snížení VAS bylo statisticky nevýznamné ($p = 0,09$) a připisujeme je celkově zlepšené kondici a psychice pacientů v normálním denním životě oproti stavu v době několika dní od operace. Patofyziologický mechanismus analgetického účinku cementu nebyl zatím spolehlivě vysvětlen. Různé práce spekulují o chemickém, či termickém zničení nervových zakončení, mechanické stabilizaci zlomeniny atp. [22].

Komplikace

Komplikace cementové výplně zlomeniny existují a nelze na ně zapomínat. Mezi ně patří: toxicita monomerů, termická reakce a s ní spojené riziko poškození okolních tkáňových struktur při úniku cementu mimo obratlové tělo či

nebezpečí embolizace do oběhu. Údaje četnosti úniku cementu mimo obratlové tělo se u různých autorů v literatuře dramaticky liší. Incidence úniku cementu je u KP nižší než u VP – např. Bouza et al. [20] ve své meta-analýze udává 10,5 % (6,2–14,7 %) u osteoporotických zlomenin. U VP se toto číslo pohybuje podle různých autorů v rozmezí 3,3–75,6 % [26]. Klinicky se manifestují jen asi 1–2 % z nich [20,26]. Námí průměrně aplikované množství 4–5 ml cementu se nám zdá jako dostatečné množství jak ve vztahu k úlevě bolesti, tak mechanické stabilizaci obratlového těla. I odborná literatura poukazuje na vztah mezi množstvím užitého cementu a rostoucím rizikem úniku cementu paravertebrálně [9].

Dalším rizikem je fraktura přilehlého obratlového těla po VP či KP. Lin et al. [27] poukazuje zejména na riziko úniku intradiskálního směrem, který vyvolá až u 58 % pacientů zlomeninu přilehlého obratle, kdežto u pacientů bez úniku se toto číslo pohybuje v rozmezí 12 % [27].

Embolizace do plicního řečiště je jevem velice řídkým a v literatuře se udává jen ojediněle. Otázkou zůstává, zda tato komplikace není poddiagnostikována. Existují totiž biologické studie, které udávají až 80% výskyt této komplikace [25].

Závěr

Zjistili jsme signifikantní snížení bolesti u pacientů po VP či KP oproti předoperačnímu stavu. Nejistili jsme signifikantní rozdíl hodnot VAS mezi oběma skupinami KP vs. VP po operaci. Analgetický účinek trvá u sledovaných pacientů i více než 1 rok od operace. Ke zhoršení bolestí nedošlo ani u jednoho pacienta. Druh a četnost komplikací v našem souboru odpovídá literárně publikovaným výsledkům jiných autorů.

Tyto elegantní operační metody (KP, resp.VP) mají své výhody. Patří mezi ně nenáročnost operačního výkonu jak pro operátora, tak pro pacienta, téměř jistota odstranění bolestí, rychlá resocializace pacienta, ojedinělé klinické komplikace. Přesto bychom se měli vyvarovat jejího nadužívání – dodržovat indikační kritéria, znát možné komplikace a hlavně být schopni je odstranit. Je nutné další dlouhodobé sledování výsledků, ale i komplikací, které nyní ještě nemusí být manifestní.

Literatura

- Dunzl P. Metabolická kostní onemocnění. In: Dunzl P. a kol.: Ortopedie. Praha, Grada-Publishing, 2005:394–398.
- O'Neill T., Cockerill W, Matthis C. et al. Back pain, disability, and radiographic vertebral fracture in European women a prospective study. *Osteoporos Int* 2004;15:760–765.
- Kanis JA, Glüer CC for the Committee of Scientific Advisors, International Osteoporosis Foundation. An update on the diagnosis of osteoporosis with densitometry. *Osteoporos Int* 2000;11:192–202.
- Cooper C, Barrett-Connor E. Epidemiology of osteoporosis. In: Papapoulos SE, Lips P, Pols HAP, Johnston CC, Delmans PD ed: *Osteoporosis, Proceedings of the world congress on osteoporosis*. Amsterdam, Elsevier, 1996:75–77.
- Koes WB. Vertebral compression fractures and orthoses. In: Szpalski M, Gunzburg R, ed: *Vertebral osteoporotic compression fractures*. Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins, 2003:62–78.
- Magerl F, Engelhardt P. Brust- und Lendenwirbelsäule Frakturen- Verlaufsformen. In: Witt AN, Retting H, Schlegel KF: *Orthopädie in Klinik und Praxis: Spezielle Orthopädie*. Stuttgart, New York, Thieme, 1994:82–132.
- Blauth M, Lange UF, Knop C, Bastian L. Wirbelsäulenfrakturen im Alter und ihre Behandlung. *Der Orthopäde* 2000;29:302–317.
- Galibert P, Deramond H. La vertebroplastie acrylique percutanée comme traitement des angiomes vertebraux et des affections dorigenes et fragilisantes du rachis. *Chirurgie* 1990;116:326–335.

9. Barr JD, Barr MS, Lemley TJ, Mc Cann RM. Percutaneous vertebroplasty for pain relief and spinal stabilisation. *Spine* 2000;25:923–928.
10. Cunin G, Boissonet H, Petite H, Blanchat C, Guillemin G. Experimental vertebroplasty using osteoconductive granular material. *Spine* 2000;25:1070–1076.
11. Belkoff SM, Mathis JM, Erbe EM, Fenton DC. Biomechanical evaluation of new bone cements used in vertebroplasty. *Spine* 2000;25:1061–1064.
12. Bai B, Jazrawi LM, Kummer FJ, Spivak JM. The use of an injectable, biodegradable calcium phosphate bone substitute for the prophylactic augmentation of osteoporotic vertebrae and the management of vertebral compression fractures. *Spine* 1999;24:1521–1526.
13. Trumm CG, Jakobs TF, Zech CJ, Weber C, Reiser MF und Hoffmann RT. Vertebroplastie zur Therapie des Rückenschmerzes. *Radiologe* 2006;46:495–505.
14. Gertzbein SD. Fractures of the Thoracic and Lumbar Spine. In: Szpalski M, Gunzburg R eds: Vertebral osteoporotic compression fractures. Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins, 2003:72–78.
15. Knop C, Oeser M, Bastian L, Lange U, Zdechavsky M, Blauth M. Development and validation of the Visual Analogue Scale (VAS) Spine Score. *Unfallchirurg* 2001;104:488–97.
16. Belkoff SM, Mathis JM, Fenton DC, Scribner RM, Reiley ME, Talmagde K. An ex vivo evaluation of an inflatable bone tamp used in the treatment of compression fracture. *Spine* 2001;26:151–156.
17. Hiwathashi A, Sidhu R, Lee RK et al. Kyphoplasty versus vertebroplasty to increase vertebral body height: cadaveric study. *Radiology* 2005;237:1115–1119.
18. McGraw JK, Lippert JA, Minkus KD et al. Prospective evaluation of pain relief in 100 patients undergoing percutaneous vertebroplasty: results and follow-up. *J Vasc Interv Radiology* 2002;13:883–6.
19. Liebschner MA, Rosenberg WS, Keaveny TM. Effects of bone cement volume and distribution on vertebral stiffness after vertebroplasty. *Spine* 2001;26:1547–1154.
20. Bouza C, Lopez T, Margo A et al. Efficiency and safety of balloon kyphoplasty in the treatment of vertebral compression fractures: a systematic review. *Eur Spine J* 2006;15:1050–1067.
21. Diamond TH, Champion B, Clark WA. Management of acute osteoporotic vertebral fractures: a nonrandomized trial comparing percutaneous vertebroplasty with conservative therapy. *Am J Med* 2003;114:257–265.
22. Szpalski M, Gunzburg R eds: Vertebral osteoporotic compression fractures. Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins, 2003:46–47.
23. Hadjipavlou AG, Tzermiadianos MN, Katonis PG et al. Percutaneous vertebroplasty and balloon kyphoplasty for treatment of osteoporotic vertebral compression fractures and osteolytic tumours. *J Bone Joint Surg* 2005;87:1595–1604.
24. Voggenreiter G. Balloon kyphoplasty is effective in deformity correction of osteoporotic vertebral compression fracture. *Spine* 2005;30:2806–2812.
25. Grados F, Depriester C, Cayrolle G et al. Long-term observations of vertebral osteoporotic fractures treated by percutaneous vertebroplasty. *Rheumatology* 2000;39:1410–1414.
26. Ploeg WT, Veldehuizen AG, The B, Sietsma MS. Percutaneous vertebroplasty as treatment of vertebral compression fractures: a systematic review. *Eur Spine J* 2006;15:1749–1758.
27. Lin EP, Ekholm S, Hiwathashi A, Westesson PL. Vertebroplasty: cement leakage into the disc increases the risk of new fracture of adjacent vertebral body. *AJNR* 2004;25:175–180.

Genetický výskum osteoporózy: možnosti a experimentálne východiská

R. OMELKA¹, M. MARTINIAKOVÁ¹, I. ŽOFKOVÁ²

¹Univerzita Konštantína Filozofa v Nitre, ²Endokrinologický ústav, Praha

SÚHRN

Omelka R., Martiniaková M., Žofková I.: **Genetický výskum osteoporózy: možnosti a experimentálne východiská**
Výskum genetickej podmienosti osteoporózy predstavuje perspektívnu a rýchlo sa rozvíjajúcu oblasť genetiky ľudských chorôb. Osteoporóza je charakterizovaná multifaktoriálnou etiológiou. Z doterajších štúdií vyplýva, že viaceré ukazovatele (rizikové faktory) osteoporózy sú geneticky podmienené vrátane hustoty kostného minerálu (BMD). Gény, resp. lokusy (QTL) ovplyvňujúce patogenézu osteoporózy je možné odhaliť pomocou väzbových štúdií v rámci rodín a súrodeneckých párov, alebo na základe asociačných analýz kandidátskych génov v rámci populácie. V niektorých prípadoch sa na väzbové štúdie výhodne využívajú modelové organizmy. Nezástupiteľné miesta v detekcii genetickej variability zastávajú metódy molekulárnej biológie. Popri „klasických“ postupoch, ktoré sú založené na použití špecifických sond alebo polymerázovej reťazovej reakcii (PCR), sa do popredia dostávajú nové metódy, najmä DNA čipy a real-time PCR, ktoré umožňujú aj analýzu génovej expzie. Predovšetkým čipová analýza predstavuje perspektívny prístup v genetickom výskume multifaktoriálnych ochorení. Nové molekulárno-biologické metódy v súčasnosti poskytujú oveľa väčšie možnosti pre vytvorenie komplexného pohľadu na genetickú podmienosť osteoporózy, ako kedykoľvek predtým, čo by v budúcnosti mohlo viesť k oveľa širším možnostiam jej liečby.

Kľúčové slová: osteoporóza, genetické metódy, QTL, kandidátske gény

SUMMARY

Omelka R., Martiniaková M., Žofková I.: **Genetic research in osteoporosis: perspectives and experimental bases**
Research into the genetic determination of osteoporosis represents a perspective and rapidly developing area of human disease genetics. Osteoporosis is characterized by a multifactorial etiology. The previous studies suggest that numerous markers of osteoporosis, including bone mineral density (BMD), are genetically determined. Genes or loci (QTL) affecting the pathogenesis of osteoporosis may be detected by linkage studies within families and sibling pairs or by association analyses of candidate genes within a population. In some cases, the linkage studies conveniently use model organisms. In genetic variability detection, molecular biology methods are irreplaceable. In addition to „traditional“ procedures based on the use of specific probes or polymerase chain reaction (PCR), new methods have come to the fore, mainly DNA chips and real-time PCR, also enabling gene expression analysis. The chip analysis in particular represents a promising approach to genetic research on multifactorial diseases. More than ever before, the current new molecular biology methods provide a much higher potential for creating a complex view of the genetic determination of osteoporosis which may significantly enhance the future therapeutic options.

Keywords: osteoporosis, genetic methods, QTL, candidate genes

Osteologický bulletin 2007;12(1):11–17

Adresa: RNDr. Radoslav Omelka, PhD., Univerzita Konštantína Filozofa v Nitre, Trieda A. Hlinku 1, 949 01 Nitra, tel.: +421 907 670 200, e-mail: romelka@pobox.sk

Došlo do redakcie: 22. 2. 2007

Prijato k tisku: 6. 3. 2007

Úvod

Osteoporóza je spoločensky najzávažnejšie ochorenie pohybového aparátu. Vyznačuje sa multifaktoriálnou etiológiou, t. j. na jej vznik a priebeh majú vplyv genetické i negenetické faktory. Kým štúdium negenetických faktorov (vek, výživa, fajčenie, alkoholizmus, telesné cvičenie, chronické ochorenia apod.) vo vzťahu k osteoporóze prebieha už desaťročia, genetický a molekulárno-biologický výskum tohto ochorenia je relatívne nový. Z genealogického, genealogického a molekulárno-genetického výskumu vyplýva, že viaceré rizikové faktory osteoporózy sú dedičné. Výrazne geneticky podmienená je napríklad hustota kostného minerálu (bone mineral density – BMD), hodnota heritability BMD sa pohybuje medzi 0,5–0,9 [1,2]. To znamená, že až

50–90 % variability BMD je možné pripísať genetickým faktorom, kým 10–50 % variability spôsobuje vplyv prostredia. Geneticky podmienené sú aj ďalšie ukazovatele, spojené s osteoporózou a rizikom fraktúr, napríklad geometria krčka *femuru* [1], biochemické markery kostného obratu [3] alebo BMI [4]. Heritabilita samotných fraktúr je závislá od veku (so zvyšujúcim sa vekom klesá), do 65. roka sa pohybuje v rozmedzí od 0,27–0,65 [5,6].

Genetické faktory majú polygénny charakter, čiže pozostávajú z veľkého počtu tzv. génov malého účinku, ktoré nemajú dostatočne veľký efekt na vyvolanie veľkých, kvalitatívnych rozdielov medzi jedincami. Naopak, variabilita v niekoľkých, prípadne mnohých génoch malého účinku spoločne spôsobuje kontinuálnu (kvantitatívnu) variabilitu

v danom znaku medzi jedincami. Odhalenú variabilitu v DNA so známou dedičnosťou, asociovanú s istým fenotypom (napríklad ochorenie) je možné využiť na predikciu vzniku tohto ochorenia. Uvedenú variabilitu v DNA potom

nazývame genetický marker. Oblasť chromozómov, ktoré obsahujú gény, resp. lokusy pre kvantitatívne znaky sa označujú QTL (Quantitative Trait Loci).

Hľadanie QTL a génov ovplyvňujúcich vznik osteoporózy

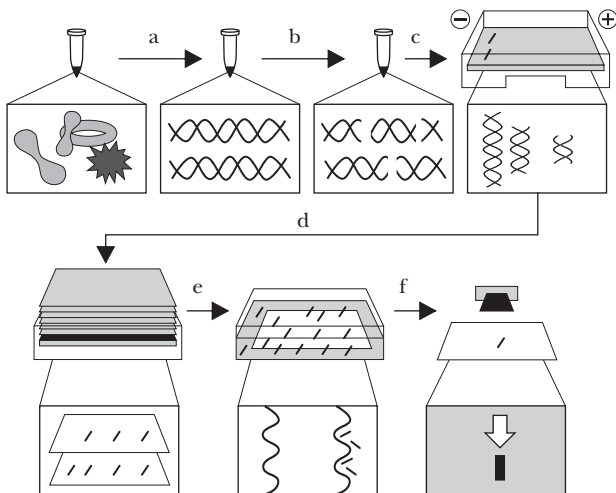
Gény, resp. lokusy ovplyvňujúce patogenézu polygénne založených ochorení ako osteoporóza, je možné odhaliť pomocou väzbových štúdií v rámci rodín a súrodeneckých párov, alebo na základe asociačných analýz v rámci populácie. V niektorých prípadoch sa na väzbové štúdie výhodne využívajú modelové organizmy (napríklad inbredné línie myší).

Aplikácia väzbovej analýzy si vyžaduje existenciu tzv. referenčných rodín (známe a informatívne rodokmene, súrodenecké páry) s rozdielmi v danom znaku. Táto metóda je úspešná najmä pri identifikácii génov, zodpovedných za monogénové ochorenia kosti, napríklad *osteopetrosis* [7]. Na druhej strane sa využíva aj pri hľadaní QTL, čiže v súvislosti s kvantitatívnymi znakmi [8]. V takomto prípade sa stanovujú rozdiely v genotypoch ľahko detegovateľných DNA markerov a študuje sa sila genetickej väzby medzi jednotlivými markermi v rámci QTL alebo miera segregácie fenotypu (napríklad BMD) s jednotlivými markermi (LOD score). K najdôležitejším a najviac používaným markerom pre väzbovú analýzu patria mikrosatelity – opakujúce sa sekvencie s dĺžkou 2 až 6 nukleotidov, ktoré sú v ideálnom prípade roztrúsené po celom genome približne v 10 cM intervaloch. Podobne je možné využiť aj minisatelity, tvorené sekvenciou s väčším počtom nukleotidov (10–100), ktoré sa tandemovo opakujú. Tieto sekvencie sa tak často označujú VNTR (Variable Number of Tandem Repeats). Najnovšie sa vo väzbových analýzach začali využívať jednonukleotidové polymorfizmy (Single Nucleotide Polymorphism, SNP), čiže zámenny jedného nukleotidu. SNP sa v genome vyskytujú veľmi často – možno ich nájsť v priemere každých 100–300 nukleotidov. Výsledky s použitím SNP naznačujú, že tento typ DNA markerov by mohol byť efektívnejší ako mikrosatelity [9]. Väzbová analýza za optimálnych podmienok zahŕňa stovky testovaných jedincov a stovky DNA markerov. Umožňuje identifikovať všetky lokusy s výrazným vplyvom na študovanú vlastnosť bez ohľadu na to, či je ich existencia vopred známa, nedokáže však identifikovať jednotlivé gény. Pri analýze kvantitatívnych znakov má väzbová analýza isté obmedzenia, najmä nízku citlivosť pre identifikáciu príslušných QTL a vyššiu pravdepodobnosť získania falošne negatívnych výsledkov [37]. Ďalšiu nevýhodu predstavuje limitovaný počet vhodných referenčných rodín.

Prvotné väzbové analýzy boli zamerané predovšetkým na hľadanie QTL pre BMD ako najexaktnejšie merateľného komponentu v súvislosti so vznikom osteoporózy. Príslušné QTL boli odhalené takmer na všetkých chromozómoch s výnimkou chromozómu Y [10–13]. Neskôr sa zistili QTL aj pre iné ukazovatele napríklad dĺžku kostí na chromozómoch 4p, 4q, 5q, 17q, 19p [14], alebo koncentráciu osteokalcínu na chromozómoch 16q, 20q [15]. Doposiaľ sú známe údaje z viac ako dvadsiatich väzbových analýz, v ktorých bolo odhalených viac ako 60 QTL, ovplyvňujúcich vznik osteoporózy [16,17]. Dvadsať QTL bolo opakovane potvrdených minimálne v dvoch analýzach: 1p36, 1q21–24, 2p21–24, 2q33–37, 3q12–26, 4p15–16, 4q31–34,

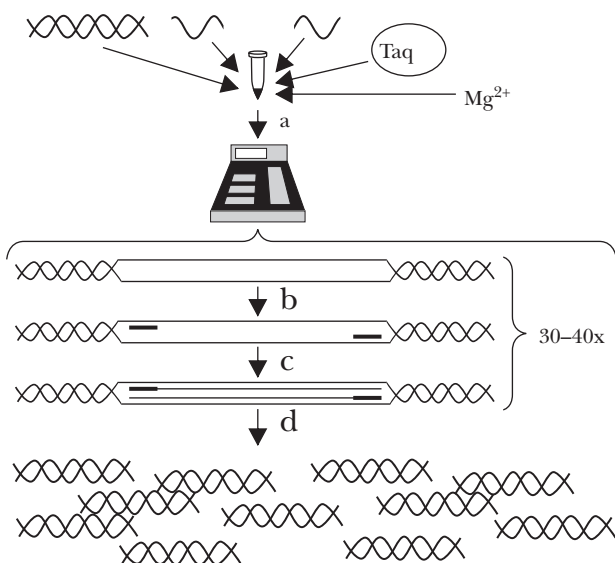
Obr. 1

Využitie sond pri detekcii polymorfizmov. Po izolácii DNA napríklad z krvi (a) sa nukleová kyselina enzymaticky štiepi (b), následne separuje elektroforeticky (c), jednotlivé fragmenty sa prenesú na membránu (d), membrána sa inkubuje s príslušnou sondou (e) a miesta hybridizácie sa napokon vizualizujú (f). V rámečkoch je znázornená molekulárna úroveň jednotlivých procesov.



Obr. 2

Schéma polymerázovej reťazovej reakcie (PCR). Všetky komponenty reakcie sa zmiešajú v skúmavke a umiestnia v programovateľnom prístroji – termocykleri (a), kde sa cyklicky striedajú denaturácia DNA, hybridizácia primerov (b) a polymerizácia (c). Výsledkom reakcie sú milióny kópií nasyntetizovaného úseku DNA (d).



5q33–35, 6p21, 8q24, 10q26, 11q23–24, 12q23–24, 13q31–34, 14q12–24, 14q31–32, 16p13, 17p11–13, 19p13–q13, 21q22. Niektoré QTL vykazovali závislosť od pohlavia [8,18]. Napokon rozsiahla metaanalýza, zahŕňajúca výsledky deviatich väzbových štúdií (spolu takmer 12 000 jedincov), potvrdila QTL pre BMD na chromozómoch 1, 3, 5, 9, 11, 12, 14, 17 a na rozdiel od predchádzajúcich štúdií aj na chromozóme 18 [19].

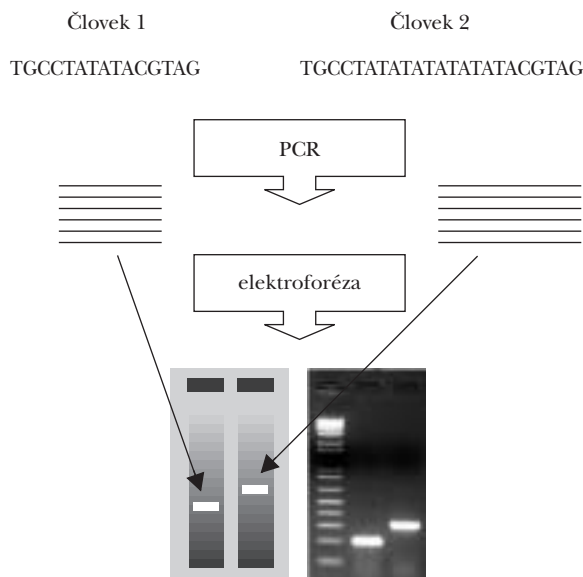
Využitie experimentálnych zvierat ako genetických modelov pri štúdiu genetickej podmienenosti osteoporózy so sebou prináša niektoré výhody. Umožňuje prípravu línii s výraznými rozdielmi v sledovanom znaku a následnú realizáciu kríženia v rámci väzbovej analýzy. Nespornú výhodu predstavuje dostatočné množstvo jedincov, genetická homogenita a tiež eliminácia variability vo faktoroch prostredia. Na druhej strane aplikácia výsledkov, získaných na modelových organizmoch, v genetike človeka môže byť viac či menej limitovaná. Najčastejšie využívaným experimentálnym zvieratom pre väzbovú analýzu v súvislosti s geneticou podmienenosťou osteoporózy je myš, ktorej genóm vykazuje 75 % homológiu s ľudským genómom [17]. Na kríženie sa využívajú inbredné línie myší, výrazne sa odlišujúce v sledovanom znaku (napríklad myši s vysokou BMD a myši s nízkou BMD). Krížením takýchto línii vzniká F1 generácia, ktorá sa následne spätne kríži s niektorým z rodičov alebo medzi sebou do F2 generácie s vysokou variabilitou sledovaného znaku [20]. Uskutočnením väzbovej analýzy pri krížencoch je možné odhaliť príslušné QTL a porovnať ich s homologickými oblasťami genómu človeka.

Doposiaľ najviac väzbových analýz odhalilo QTL pre BMD [21,22]. V jednom prípade boli výsledky zvlášť puzbudujúce, vzhľadom na objav *Alox15* génu v jednom QTL [23,24]. Neskôr boli identifikované aj QTL pre štruktúrne ukazovatele kosti, dĺžku kosti, mechanické vlastnosti a biochemické markery [25,26].

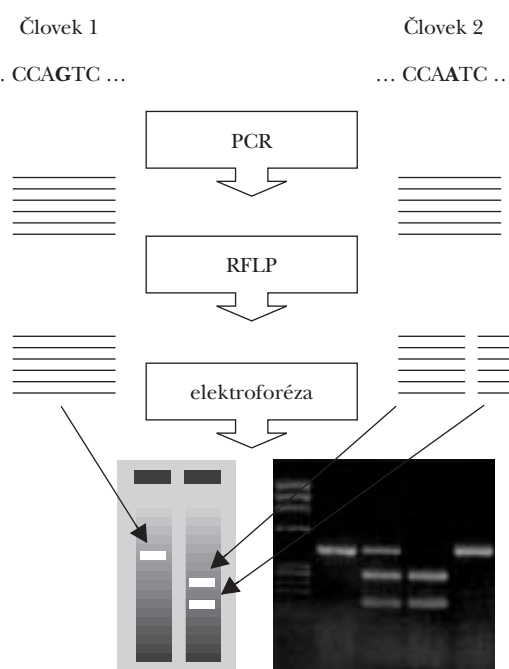
Asociačná analýza zahŕňa štúdium tzv. kandidátskych génov, u ktorých sa na základe poznatkov z fyziológie človeka, prípadne iných vedných odborov, predpokladá vplyv na daný znak a v prípade odhalenia polymorfizmu sa zisťuje jeho podiel na variabilite znaku. Funkčné zmeny môžu zahŕňať napríklad sekvenčnú variabilitu v exónovej oblasti, vedúcu k zmene aminokyselinového zloženia proteínu. Genetická variabilita (polymorfizmus) v 5' oblasti génu môže spôsobiť rozdiely v expresii génu, ktoré sa prejavujú nižšou intenzitou transkripcie a teda nižším počtom molekúl vznikajúcej mRNA. Podobný vplyv môžu mať polymorfizmy v 3' oblasti génu, vedúce k rozdielom v degradácii mRNA. Pri vyššej intenzite degradácie sa počet molekúl mRNA znižuje. Asociačná analýza umožňuje hodnotenie väčšieho počtu jedincov a tým poskytuje štatisticky spoľahlivejšie výsledky. Výhodou je aj jednoduché uskutočnenie experimentu, resp. využitie rýchlych a relatívne jednoduchých metód. Na druhej strane je potrebný starostlivý výber jedincov a použitých štatistických metód. Nevýhodou predstavuje najmä variabilita vo faktoroch prostredia (napríklad výživa), genetická heterogenita a častokrát, najmä v podmienkach „malých“ výskumov, početne limitovaný súbor.

V súvislosti s osteoporózou bolo doposiaľ testované množstvo kandidátskych génov v rôznych populáciách, predovšetkým vo vzťahu k BMD a riziku fraktúr. Výskum sa

Obr. 3
Detekcia dĺžkového polymorfizmu pomocou metód PCR a elektroforézy. Úsek DNA s polymorfizmom sa namnoží pomocou PCR a produkty PCR sa následne separujú elektroforeticky. Rôzne genotypy sa odlišujú veľkosťou fragmentov (vzdialenosťou od štartu elektroforézy).



Obr. 4
Detekcia bodového polymorfizmu pomocou metód PCR, RFLP a elektroforézy. Úsek DNA s polymorfizmom sa namnoží pomocou PCR, produkty PCR sa následne štiepia restriktívnym enzýmom a separujú elektroforeticky. Vzhľadom na prítomnosť štiepneho miesta v prípade jedného genotypu a jeho neprítomnosť v prípade druhého genotypu, vznikajú rôzne veľké fragmenty DNA. Jednotlivé genotypy sa potom odlišujú veľkosťou fragmentov (vzdialenosťou od štartu elektroforézy) alebo ich rôznym počtom.



mRNA konkrétného génu v rôznych typoch tkanív. Z príslušného tkaniva sa najskôr izoluje celková RNA, z ktorej sa časť, nesúca genetickú informáciu pre štruktúru polypeptidu (mRNA), následne enzymaticky „prepíše“ do komplementárnej DNA. Takáto DNA je potom využitá v real-time PCR na kvantifikáciu. V prípade real-time PCR ide o modifikovaný PCR, v ktorej je syntéza nových vlákien DNA sprevádzaná zvýšením fluorescencie v reakčnej zmesi. V najjednoduchšom prípade (pri najjednoduchšom prevedení) sa do reakčnej zmesi pridá fluorescenčná látka, ktorá fluoreskuje po naviazaní na DNA. So syntézou DNA rastie aj fluorescenčný signál v podobe špecifickej krivky, z ktorej je možné aproximovať počítačový počet molekúl DNA (obr. 6).

Doposiaľ je známych len niekoľko štúdií, porovnávajúcich génovú expresiu v osteoporotickom a neosteoporotickom kostnom tkanive najmä vo vzťahu k expresii cytokínov [46], alebo analyzujúcich monocyty vo vzťahu k patofyziológii osteoporózy [47].

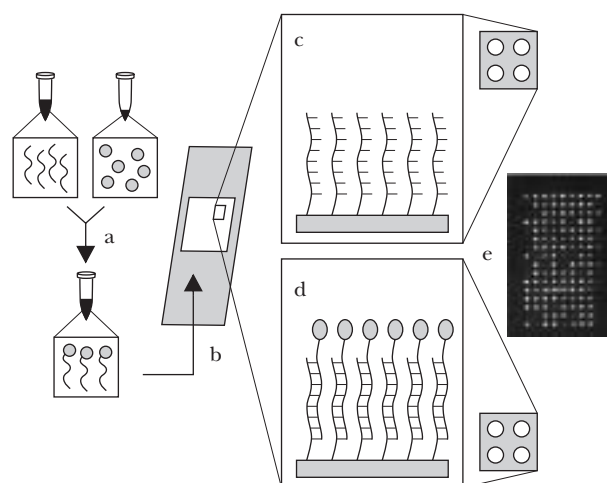
Najnovšie postupy analýzy génov a tiež ich expresií využívajú technológiu DNA čipov (tzv. microarrays). DNA čip obsahuje množstvo špecifických oligonukleotidových sond na malej ploche, ktoré sú komplementárne k špecifickým úsekmi analyzovanej DNA. V jednoduchšom prevedení je možné DNA čip využiť na detekciu polymorfizmov v DNA – vtedy čip obsahuje sondy komplementárne k jednotlivým alelám. Izolovaná DNA jedinca sa najskôr fluorescenčne označí a nechá sa hybridizovať so sondami na čipe. V prítomnosti konkrétnej alely dôjde k hybridizácii DNA s príslušnými sondami na čipe, čím v mieste hybridizácie vzniká, vzhľadom na značenie DNA, fluorescenčný signál. Jednotlivé signály sa detegujú špeciálnym skenerom a vyhodnocujú pomocou počítača. V prípade analýzy génových expresií sú sondy na čipe komplementárne k špecifickým častiam analyzovaných génov, resp. sekvencií (obr. 7). Touto technikou je možné porovnať úroveň expresie analyzovaných génov s génmi, ktoré sa exprimujú konštantne vo všetkých tkanivách (tzv. „housekeeping“ gény) a úroveň ich expresie je známa. Ďalšiu možnosť predstavuje porovnanie expresie génov v dvoch rôznych vzorkách, napríklad zo „zdravého“ tkaniva a tkaniva postihnutého študovaným ochorením. Vzorky nukleovej kyseliny z oboch zdrojov sa v takomto prípade odlišne fluorescenčne označia a po hybridizácii na čipe sa porovnáva intenzita jednotlivých signálov. Týmto spôsobom je možné zistiť, ktoré gény majú vyššiu, resp. nižšiu úroveň expresie v študovanom tkanive oproti kontrole.

Technika DNA čipov umožňuje realizovať veľké množstvo reakcií, čiže analyzovať rádozo tisíce génov súčasne v jednej vzorke. Navyše, vyhodnotením analýz mnohých génov súčasne je možné určiť interakcie génov, príp. ich reguláciu. Istú nevýhodu čipovej analýzy predstavuje pomerne finančne náročné prístrojové vybavenie. Okrem toho v mnohých prípadoch vznikajú ťažkosti s interpretáciou výsledkov analýzy. Napriek tomu je čipová analýza veľmi perspektívnou metódou.

Väčšina analýz rôznych ochorení, súvisiacich s kostným tkanivom, využíva tkanivové kultúry ľudských a myšiek bunkových línií [48]. Väčšinou sú zamerané na štúdium gébovej expresie v procese diferenciácie osteoblastov [49].

Obr. 7

Schéma DNA čipovej analýzy. Analyzovaná DNA sa fluorescenčne označí (a) a nechá sa hybridizovať so sondami na čipe (b). Ak žiadny úsek DNA nie je komplementárny k sekvencii sondy, nukleová kyselina sa nenaviaže (c). V prípade komplementarity dochádza k naviazaniu označenej nukleovej kyseliny na príslušnú sondy, čo sa prejaví fluorescenčným signálom (d). Jednotlivé genotypy sú vyhodnotené počítačom na základe skenovania fluorescenčného signálu (e). V rámečkoch je znázornená molekulárna úroveň jednotlivých procesov.



Záver

Pred viac ako desiatimi rokmi, kedy na základe práce Morrisona et al. [27] vo svete začal intenzívny výskum genetickej podmienosti osteoporózy, sa zdalo, že genetické predispozície pre vznik tohto ochorenia by mohli byť podmienené niekoľkými génmi s veľkým účinkom. Počiatkové výsledky povzbudzovali k ideám využiť tieto gény pre terapeutické ciele ako aj pre hodnotenie rizika vzniku osteoporózy. V súčasnosti je jasné, že genetická podmienosť osteoporózy je sprostredkovaná veľkým počtom génov s rôznymi účinkami a interakciami. Mnohé oblasti genómu i samotné gény už boli odhalené, väčšinu z nich však bude potrebné overiť v rozsiahlejších štúdiách a na identifikácii ďalších, ovplyvňujúcich najmä ukazovatele asociované s osteoporózou (napríklad riziko fraktúr), sa tiež intenzívne pracuje. Nové molekulárno-biologické metódy v súčasnosti poskytujú oveľa väčšie možnosti pre vytvorenie komplexného pohľadu na genetickú podmienosť osteoporózy ako kedkoľvek predtým, čo by v budúcnosti mohlo viesť k oveľa širším možnostiam jej liečby.

Práca vznikla s podporou grantov KEGA 3/3040/05, ASO SK-05/06-BA-016, KEGA 3/4040/06 a KEGA 3/4032/06.

Všetky obrázky použité v príspevku sú originálne zhotovené autormi.

Literatúra

1. Arden NK, Baker J, Hogg C, Baan K, Spector TD. The heritability of bone mineral density, ultrasound of the calcaneus and hip axis length: A study of postmenopausal twins. *J Bone Miner Res* 1996;11:530–534.
2. Ng MY, Sham PC, Paterson AD, Chan V, Kung AV. Effect of environmental factors and gender on the heritability of bone mineral density and bone size. *Ann Hum Genet* 2006;70:428–38.

3. Hunter D, de Lange M, Snieder H, MacGregor AJ, Swaminathan R, Thakker RV, Spector TD. Genetic contribution to bone metabolism, calcium excretion, and vitamin D and parathyroid hormone regulation. *J Bone Miner Res* 2001;16:371–378.
4. Kaprio J, Rimpela A, Winter T, Viken RJ, Rimpela M, Rose RJ. Common genetic influences on BMI and age at menarche. *Hum Biol* 1995;67:739–753.
5. Andrew T, Antoniadou L, Scurrah KJ, MacGregor AJ, Spector TD. Risk of wrist fracture in women is heritable and is influenced by genes that are largely independent of those influencing BMD. *J Bone Miner Res* 2005;20:67–74.
6. Michaelsson K, Melhus H, Ferm H, Ahlbom A, Pedersen NL. Genetic liability to fractures in the elderly. *Arch Intern Med* 2005;165:1825–30.
7. Balemans W, Van Wesenbeeck L, Van Hul W. A clinical and molecular overview of the human osteopetroses. *Calcif. Tissue Int* 2005;77:263–274.
8. Ralston SH. Genetic determinants of osteoporosis. *Curr Opin Rheumatol* 2005;17:475–479.
9. Sawcer SJ, Maranian M, Singlehurst S, Yeo T, Compston A, Daly MJ, De Jager PL, Gabriel S, Hafler DA, Ivinson AJ, Lander ES, Rioux JD, Walsh E, Gregory SG, Schmidt S, Pericak-Vance MA, Barcellos L, Hauser SL, Oksenberg JR, Kenealy SJ, Haines JL. Enhancing linkage analysis of complex disorders: An evaluation of high-density genotyping. *Hum Mol Genet* 2004;13:1943–1949.
10. Karasik D, Myers RH, Cupples LA, Hannan MT, Gagnon DR, Herbert A, Kiel DP. Genome screen for quantitative trait loci contributing to normal variation in bone mineral density: the Framingham Study. *J Bone Miner Res* 2002;17:1718–27.
11. Peacock M, Koller DL, Hui S, Johnston CC, Foroud T, Econs MJ. Peak bone mineral density at the hip is linked to chromosomes 14q and 15q. *Osteoporos Int* 2004;15:489–96.
12. Xiao P, Shen H, Guo YF, Xiong DH, Liu YZ, Liu YJ, Zhao LJ, Long JR, Guo Y, Recker RR, Deng HW. Genomic regions identified for BMD in a large sample including epistatic interactions and gender-specific effects. *J Bone Miner Res* 2006;21:1536–44.
13. Hsu YH, Xu X, Terwedow HA, Niu T, Hong X, Wu D, Wang L, Brain JD, Bouxsein ML, Cummings SR, Rosen CJ, Xu X. Large-Scale Genome-Wide Linkage Analysis for Loci Linked to BMD at Different Skeletal Sites in Extreme Selected Sibships. *J Bone Miner Res* 2007;22:184–94.
14. Xu FH, Liu YJ, Deng H, Huang QY, Zhao LJ, Shen H, Liu YZ, Dvornyk V, Conway T, Li JL, Davies KM, Recker RR, Deng HW. A follow-up linkage study for bone size variation in an extended sample. *Bone* 2004;35:777–84.
15. Mitchell BD, Cole SA, Bauer RL, Iturria SJ, Rodriguez EA, Blangero J, MacCluer JW, Hixson JE. Genes influencing variation in serum osteocalcin concentrations are linked to markers on chromosomes 16q and 20q. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:1362–6.
16. Liu YZ, Liu YJ, Recker RR, Deng HW. Molecular studies of identification of genes for osteoporosis: the 2002 update. *J Endocrinol* 2003;177:147–96.
17. Liu YJ, Shen H, Xiao P, Xiong DH, Li LH, Recker RR, Deng HW. Molecular genetic studies of gene identification for osteoporosis: a 2004 update. *J Bone Miner Res* 2006;21:1511–35.
18. Peacock M, Koller DL, Lai D, Hui S, Foroud T, Econs MJ. Sex-specific quantitative trait loci contribute to normal variation in bone structure at the proximal femur in men. *Bone* 2005;37:467–73.
19. Ioannidis JP, Ng MY, Sham PC, Zintzaras E, Lewis CM, Deng HW, Econs MJ, Karasik D, Devoto M, Kammerer CM, Spector T, Andrew T, Cupples LA, Duncan EL, Foroud T, Kiel DP, Koller D, Langdahl B, Mitchell BD, Peacock M, Recker R, Shen H, Sol-Church K, Spotila LD, Uitterlinden AG, Wilson SG, Kung AW, Ralston SH. Meta-analysis of genome-wide scans provides evidence for sex- and site-specific regulation of bone mass. *J Bone Miner Res* 2007;22:173–83.
20. Stewart TL, Ralston SH. Role of genetic factors in the pathogenesis of osteoporosis. *J Endocrinol* 2000;166:235–45.
21. Klein OF, Carlos AS, Vartanian KA, Chambers VK, Turner EJ, Phillips TJ, Belknap JK, Orwoll ES. Confirmation and fine mapping of chromosomal regions influencing peak bone mass in mice. *J Bone Miner Res* 2001;16:1953–61.
22. Koller DL, Schriefer J, Sun Q, Shultz KL, Donahue LR, Rosen CJ, Foroud T, Beamer WG, Turner CH. Genetic effects for femoral biomechanics, structure, and density in C57BL/6J and C3H/HeJ inbred mouse strains. *J Bone Miner Res* 2003;18:1758–65.
23. Klein RF, Allard J, Avnur Z, Nikolcheva T, Rotstein D, Carlos AS, Shea M, Waters RV, Belknap JK, Peltz G, Orwoll ES. Regulation of bone mass in mice by the lipoxygenase gene *Alox15*. *Science* 2004;303:229–232.
24. Ichikawa S, Koller DL, Johnson ML, Lai D, Xuei X, Edenberg HJ, Klein RF, Orwoll ES, Hui SL, Foroud TM, Peacock M, Econs MJ. Human *ALOX15*, but not *ALOX15*, is associated with BMD in white men and women. *J Bone Miner Res* 2006;21:556–564.
25. Volkman SK, Galecki AT, Burke DT, Miller RA, Goldstein SA. Quantitative trait loci that modulate femoral mechanical properties in a genetically heterogeneous mouse population. *J Bone Miner Res* 2004;19:1497–505.
26. Bouxsein ML, Uchiyama T, Rosen CJ, Shultz KL, Donahue LR, Turner CH, Sen S, Churchill GA, Muller R, Beamer WG. Mapping quantitative trait loci for vertebral trabecular bone volume fraction and microarchitecture in mice. *J Bone Miner Res* 2004;19:587–99.
27. Morrison NA, Qi JC, Tokita A, Kelly P, Crofts L, Nguyen TV, Sambrook PN, Eisman JA. Prediction of bone density from vitamin D receptor alleles. *Nature* 1994;367:284–287.
28. Thakkinian A, D'Este C, Eisman J, Nguyen T, Attia J. Meta-analysis of molecular association studies: vitamin D receptor gene polymorphisms and BMD as a case study. *J Bone Miner Res* 2004;19:419–28.
29. Ralston SH, Uitterlinden AG, Brandi ML, Balcells S, Langdahl BL, Lips P, Loren R, Obermayer-Pietsch B, Scollen S, Bustamante M, Husted LB, Carey AH, Diez-Perez A, Dunning AM, Falchetti A, Karczmarewicz E, Kruk M, van Leeuwen JP, van Meurs JB, Mangion J, McGuigan FE, Mellibovsky L, del Monte F, Pols HA, Reeve J, Reid DM, Renner W, Rivadeneira F, van Schoor NM, Sherlock RE, Ioannidis JP: GENOMOS Investigators. Large-scale evidence for the effect of the *COL1A1 Sp1* polymorphism on osteoporosis outcomes: The GENOMOS study. *PLoS Med* 2006;3:e90.
30. Gennari L, Merlotti D, De Paola V, Calabro A, Becherini L, Martini G, Nuti R. Estrogen receptor gene polymorphisms and the genetics of osteoporosis: a HuGE review. *Am J Epidemiol* 2005;15:307–20.
31. van Meurs JB, Rivadeneira F, Jhamai M, Hagens W, Hofman A, van Leeuwen JP, Pols HA, Uitterlinden AG. Common genetic variation of the low-density lipoprotein receptor-related protein 5 and 6 genes determines fracture risk in elderly white men. *J Bone Miner Res* 2006;21:141–150.
32. Uitterlinden AG, Arp PP, Paepers BW, Charmley P, Proll S, Rivadeneira F, Fang Y, van Meurs JB, Britschgi TB, Latham JA, Schatzman RC, Pols HA, Brunkow ME. Polymorphisms in the sclerosteosis/van Buchem disease gene (*SOST*) region are associated with bone-mineral density in elderly whites. *Am J Hum Genet* 2004;75:1032–1045.
33. Masi L, Becherini L, Colli E, Gennari L, Mansani R, Falchetti A, Becorpi AM, Cepollaro C, Gonnelli S, Tanini A, Brandi ML. Polymorphisms of the calcitonin receptor gene are associated with bone mineral density in postmenopausal Italian women. *Biochem Biophys Res Commun* 1998;9:190–5.
34. Langdahl BL, Carstens M, Stenkjaer L, Eriksen EF. Polymorphisms in the transforming growth factor- β 1 gene and osteoporosis. *Bone* 2003;32:297–310.
35. Ramesh BL, Wilson SG, Dick IM, Islam FM, Devine A, Prince RL. Bone mass effects of a *BMP4* gene polymorphism in postmenopausal women. *Bone* 2005;36:555–561.
36. Somner J, McLellan S, Cheung J, Mak YT, Frost ML, Knapp KM, Wierzbicki AS, Wheeler M, Fogelman I, Ralston SH, Hampson GN. Polymorphisms in the *P450 c17 (17-hydroxylase/17,20-Lyase)* and *P450 c19 (aromatase)* genes: association with serum sex steroid concentrations and bone mineral density in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:344–51.
37. Ralston SH, de Crombrughe B. Genetic regulation of bone mass and susceptibility to osteoporosis. *Genes Dev* 2006;15:2492–506.
38. Zofkova I, Hill M, Zajickova K. Association of C/T polymorphism in the *LRP5* gene with circulating follicle stimulating hormone in white postmenopausal women. *Physiol Res* 2006;6 (v tlači)
39. Zofkova I, Zajickova K, Hill M, Vankova M. Role of intron 5 C/T polymorphism of the calcium sensing receptor gene in the regulation of the serum FSH and LH in post-menopausal women. *J Endocrinol Invest* 2005;28:638–42.
40. Zajickova K, Zofkova I, Hill M. Vitamin D receptor polymorphisms, bone ultrasound and mineral density in post-menopausal women. *Aging Clin Exp Res* 2005;17:121–4.
41. Weichetova M, Bohuslavova R, Skodova Z, J J, Adamkova V. No associations between genetic polymorphisms of *TGF β s*, *PAI-1*, and *COL1A1*, and bone mineral density in Caucasian females. *Endocr Regul* 2006;40:107–12.
42. Omelka R, Martiniaková M, Krajčovičová V, Galbavý D, Bauerová M. Variability in the *ESR* and *CALCR* genes in Slovak postmenopausal women and its associations with bone mineral density, bone-related biochemical markers and fracture incidence. *Am J Phys Anthropol* 2007 (v tlači)
43. Omelka R, Krajčovičová V, Galbavý D, Martiniaková M, Bauerová M. Effects of the estrogen receptor, calcitonin receptor and osteoprotegerin genes on bone mineral density, bone-related biochemical markers and fracture incidence in Slovak postmenopausal women. *Calcif Tissue Int* 2007 (v tlači)
44. Uitterlinden AG, Weel AE, Burger H, Fang Y, van Duijn CM, Hofman A, van Leeuwen JP, Pols HA. Interaction between the vitamin D receptor gene and collagen type I α 1 gene in susceptibility for fracture. *J Bone Miner Res* 2001;16:379–85.
45. Rivadeneira F, van Meurs JB, Kant J, Zillikens MC, Stolk L, Beck TJ, Arp P, Schuit SC, Hofman A, Houwing-Duistermaat JJ, van Duijn CM, van Leeuwen JP, Pols HA, Uitterlinden AG. Estrogen receptor beta (*ESR2*) polymorphisms in interaction with estrogen receptor alpha (*ESR1*) and insulin-like growth factor I (*IGF1*) variants influence the risk of fracture in postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 2006;21:1443–56.
46. Walsh CA, Birch MA, Fraser WD, Ginty AF, Gallagher JA. Cytokine expression by cultured osteoblasts from patients with osteoporotic fractures. *Int J Exp Pathol* 2000;81:159–63.
47. Liu YZ, Dvornyk V, Lu Y, Shen H, Lappe JM, Recker RR, Deng HW. A novel pathophysiological mechanism for osteoporosis suggested by an in vivo gene expression study of circulating monocytes. *J Biol Chem* 2005;12:29011–6.
48. Dvornyk V, Recker RR, Deng HW. Gene expression studies of osteoporosis: implications for microarray research. *Osteoporos Int* 2003;14:451–61.
49. Power RA, Iwaniec UT, Wronski TJ. Changes in gene expression associated with the bone anabolic effects of basic fibroblast growth factor in aged ovariectomized rats. *Bone* 2002;31:143–8.

PERSPEKTIVNÍ PŘÍPRAVKY PRO LÉČBU OSTEOPORÓZY

Š. KUTÍLEK^{1,3}, T. HÁLA^{1,2}

¹Center for Clinical and Basic Research (CCBR), Pardubice; ²Osteocentrum a ³Ambulance dětské osteologie KN Pardubice

SOUHRN

Kutílek Š., Hála T.: **Perspektivní přípravky pro léčbu osteoporózy**

Léčba osteoporózy je úzce spjata se základním výzkumem a současný vývoj nových přípravků je velmi dynamický. Nadějně výsledky přináší klinické studie s látkou denosumab (AMG 162), což je monoklonální protilátka inaktivující RANKL, a tím snižující kostní resorpci. Dalším nadějným přípravkem by se mohl stát glucagon-like-peptide-2 (GLP-2), což je polypeptid odvozený od pro-glukagonu, který signifikantně snižuje kostní resorpci. Jeho vliv na denzitu kostního minerálu a riziko fraktur musí být prověřen klinickými studiemi. V léčbě osteoporózy lze též perspektivně uvažovat o inhibitech katepsinu K, které snižují osteoresorpci, aniž by ovlivňovaly životnost osteoklastů. Vliv inhibitorů katepsinu K na denzitu kostního minerálu a riziko fraktur musí být rovněž prověřeno klinickým hodnocením. Hlavním cílem léčby osteoporózy není prostý nárůst denzity kostního minerálu, nýbrž snížení rizika zlomeniny, zvláště pak periferního skeletu. Tím lze zásadně ovlivnit kvalitu života pacientů.

Klíčová slova: osteoporóza, denosumab, GLP-2, inhibitory katepsinu K

SUMMARY

Kutílek Š., Hála T.: **Promising agents for treating osteoporosis**

Osteoporosis therapy is closely linked to basic research and development of new antiosteoporotic drugs is a very dynamic process. There are great expectations regarding denosumab (AMG 162), which is a human monoclonal antibody to RANKL. Denosumab is very potent in decreasing bone resorption. Another future antiosteoporotic drug seems to be glucagon-like-peptide-2 (GLP-2), which has proven a strong antiresorptive efficacy. Its effect on bone mineral density and fracture rate needs to be evaluated in further clinical trials. Cathepsin K inhibitors are likely to be another group of perspective drugs to treat osteoporosis. Cathepsin K inhibitors have a significant antiresorptive activity without affecting bone formation. Their efficacy and safety also has to be assessed in clinical trials. The principal aim of osteoporosis therapy shouldn't be a sole increase in bone mineral density but a reduction of fracture risk and an improvement in quality of life.

Keywords: osteoporosis, denosumab, glucagon-like-peptide-2, cathepsin K inhibitors

Osteologický bulletin 2007;12(1):17–20

Adresa: Doc. MUDr. Štěpán Kutílek, CSc., Center for Clinical and Basic research (CCBR), Masarykovo náměstí 2667, 530 02 Pardubice, tel.: +420 466 650 204, e-mail: sk@ccbr.cz

Došlo do redakce: 20. 2. 2007

Přijato k tisku: 2. 3. 2007

Úvod

Osteoporóza představuje závažný problém medicínský, sociální, lidský, ale i ekonomický. Její výskyt bude pravděpodobně dále narůstat a zvyšovat se bude i incidence jejich komplikací, stejně jako porostou i náklady na její léčbu. Podle současných odhadů je až 3/4 pacientek nediagnostikovaných a neléčených, nebo léčených non lege artis. V současné době je přitom k dispozici široké spektrum velmi účinných léků, kterých neustále přibývá. Paradoxem je skutečnost, že značná část nemocných není včas a správně diagnostikována a i z těch, kteří mají diagnózu stanovenou, je řada neléčených. Základem terapie osteoporózy je aktivní spolupráce pacienta a jeho zdravá životospráva. Nezbytná je dostatečná saturace vápníkem (včetně obvyklé suplementace 500–1 000 mg kalcia denně) a vitamínem D. Léčebný program snižuje riziko fraktur a zvyšuje kvalitu života pacientů s osteoporózou. Léčiva používaná k terapii osteoporózy se nejčastěji dělí na léky tlumící kostní resorpci a na léky stimulující kostní novotvorbu. Uvedené dělení dosud užívaných léků je značně schématické, neboť aktivita osteo-

klastů a osteoblastů je tak úzce propojena, že prakticky nelze účinek na jednu skupinu buněk oddělit od účinku na skupinu druhou [1,2]. Přesto má uvedené dělení svou logiku. V dosavadní praxi moderní léčby osteoporózy převládají léky antiresorpční. Mechanismus jejich účinku spočívá v potlačení diferenciaci preosteoklastů, potlačení vzniku osteoklastů a jejich aktivity, zásahu do intracelulárních metabolických procesů v osteoklastech a zvýšení jejich apoptózy. To vede ke zpomalení remodelačního cyklu a k zvýšené mineralizaci kostí a nejspíše i ke zlepšení mikroarchitektury kostních trabekul. Při užití antiosteoresorpčních léků dochází ke změně denzity kostního minerálu (BMD) axiálního i periferního skeletu, která však nemusí být vždy v přímém vztahu ke změně rizika zlomeniny [1,2]. V současné době se rýsují nové možnosti léčby osteoporózy. V předkládaném přehledném článku se zabýváme třemi perspektivními přípravky pro léčbu osteoporózy: protilátkou proti molekule RANKL, peptidem podobným glukagonu a inhibitory katepsinu K. Úmyslně nejsou zmiňovány nově zaváděné bisfosfonáty či jejich nové formy, neboť na toto

téma existuje v české literatuře řada obsáhlých přehledných článků a autoři se tak snažili předejít redundanci informací.

Denosumab – ovlivnění osy OPG/RANKL/RANK

Osa osteoprotegerin/RANKL/RANK zásadním způsobem ovlivňuje kostní obrat [3–6]. RANK (receptor activator of nuclear factor NF- κ B) je receptor nacházející se na prekurzorech osteoklastů, stejně jako na zralých osteoklastech. RANKL (ligand pro RANK; receptor activator of nuclear factor NF- κ B-ligand) je polypeptid, který je příbuzný s cytokinem tumor necrosis factor (TNF). RANKL působí jako aktivátor, který se váže na RANK. Při vazbě RANKLu na RANK dochází k diferenciaci a aktivaci osteoklastů a následnému zvýšení kostní resorpce [3–5]. Stav se zvýšenou kostní resorpcí, jako postmenopauzální či sekundární osteoporóza, jsou charakterizovány zvýšenými hodnotami RANKL [3–5]. Osteoprotegerin (OPG) je peptid, který se kompetitivně váže s RANKL, za fyziologických podmínek inhibuje diferenciaci a aktivaci osteoklastů, a napomáhá tak rovnováze mezi resorpcí a formací [3–6]. Denosumab (AMG 162) je nově vyvinutá lidská monoklonální protilátka, která se s vysokou afinitou a specificitou váže na RANKL, a inhibuje tak jeho aktivitu, čímž dochází k poklesu počtu osteoklastů, stejně jako ke zkrácení doby jejich přežití, a tím k snížení kostní resorpce [6–8]. Oproti OPG má denosumab delší poločas účinku a výrazněji inhibuje kostní resorpci [7]. Je prokázáno, že denosumab snižuje kostní resorpci a zvyšuje denzitu kostního minerálu (BMD) a zároveň zvyšuje mechanickou odolnost kostní tkáně [8–11]. V současné době jsou dostupné publikované výsledky několika klinických studií s denosumabem [11–16].

V dvojité zaslepené, placebem kontrolované, randomizované studii byl účinek denosumabu hodnocen u 49 postmenopauzálních žen rozdělených do šesti skupin po 8–9 subjektech, které dostaly subkutánně jednorázovou dávku denosumabu nebo placebo (poměr 3 : 1). Dávky denosumabu byly 0,01, 0,03, 0,1, 0,3, 1,0, a 3,0 mg/kg. Ženy byly sledovány po dobu až 9 měsíců. Jednorázové podání denosumabu vedlo k rychlému (do 12 hodin) poklesu ukazatele osteoresorpce, N-terminálního telopeptidu (NTx) v moči, který přetrvával po dobu 6 měsíců. Nebyly zaznamenány významné změny kalcémie ani sérové aktivity alkalické fosfatázy a byl patrný pouze přechodný (4 dny trvajících) vzestup sérové koncentrace parathormonu (S-PTH) [13]. Získané výsledky nasvědčovaly skutečnosti, že denosumab má primárně antiresorpční účinek.

V další studii byly hodnoceny účinky denosumabu po dobu 12 měsíců u 412 postmenopauzálních žen s nízkou BMD (T skóre bederní páteře $-1,8$ až $-4,0$ SD; T skóre proximálního femuru $-1,8$ až $-3,5$ SD). Denosumab byl podáván každé 3 měsíce v dávce 6, 14 nebo 30 mg, nebo každých 6 měsíců v dávce 14, 60, 100, či 210 mg, nebo byl podáván nezaslepený alendronát 1x týdně v dávce 70 mg, nebo bylo aplikováno placebo. Podávání denosumabu vedlo k nárůstu BMD v bederní páteři o $+3,0$ až $+6,7$ %, alendronátu o $+4,6$ %, zatímco po aplikaci placebo došlo poklesu BMD o $-0,8$ %. V oblasti kyčle byly tyto změny $+9$ %, $+3,6$ %, $+2,1$ % a $-0,6$ % a v oblasti distálního radia $+0,4$ %, $+1,3$ %, $-0,5$ % a $-2,0$ %. Již tři dny po aplikaci denosumabu byl patrný významný pokles markeru resorpce (sérového

C-telopeptidu, S-CTx), který přetrvával v závislosti na podané dávce denosumabu [14]. Denosumab tedy výrazně snižuje kostní resorpci a zvyšuje BMD, což z něho činí vhodného kandidáta pro léčbu osteoporózy [10,11]. V současné době probíhá klinické hodnocení III. fáze zaměřené na účinnost denosumabu u pacientek s postmenopauzální osteoporózou.

Další pole působnosti denosumabu představuje kostní postižení u pacientů s maligním onemocněním [8,15]. V randomizované, dvojité zaslepené, multicentrické studii byla hodnocena bezpečnost a účinnost denosumabu u pacientek s karcinomem prsu a kostními metastázami ($n = 29$), nebo u pacientů s mnohočetným myelomem ($n = 25$) s radiologicky potvrzenými kostními lézemi. Pacientům byl podáván denosumab v dávkách 0,1, 0,3, 1,0 nebo 3,0 mg/kg s.c. nebo pamidronát 90 mg i.v. Antiresorpční účinek byl hodnocen na základě změn močových a sérových koncentrací telopeptidů. Jednorázová dávka subkutánně podaného denosumabu byla velmi dobře snášena a snížila kostní resorpci po dobu 84 dnů. Podání denosumabu vedlo k obdobné míře poklesu kostního obratu jako aplikace pamidronátu, ovšem po denosumabu byla zaznamenána delší suprese kostní resorpce [16]. Z uvedeného vyplývá, že denosumab nalezne velmi pravděpodobně uplatnění při léčbě maligních stavů s kostními postiženími.

Peptid podobný glukagonu; glucagon-like-peptide-2 (GLP-2)

GLP-2 je polypeptid odvozený od pro-glukagonu, prekursoru glukagonu. Pro-glukagon je peptid o 160 aminokyselinách, GLP-2 je peptid sestávající z 33–34 aminokyselin, odpovídající sekvenci aminokyselin 126–158 nebo 126–159 pro-glukagonu. GLP-2 je produkován v zažívacím traktu [17]. GLP-2 má zásadní význam v regulaci morfologických změn, funkce a integrity střevního epitelu. Klinické a preklinické studie prokázaly, že GLP-2 zlepšuje perfúzi a hojení střevní sliznice a zvyšuje intestinální absorpci živin, čímž dochází k zlepšení celkového nutričního stavu [17–23]. GLP-2 byl již použit v léčbě syndromu krátkého střeva [23,24] či Crohnovy nemoci [17]. Významný je také vliv GLP-2 na kostní metabolismus. U osmi pacientů se syndromem krátkého střeva vedlo denní s.c. podávání GLP-2 po dobu 5 týdnů k zvýšení intestinální absorpce kalcia k nárůstu BMD a poklesu ukazatelů kostní resorpce [24]. Původně se uvažovalo, že změny týkající se skeletu jsou způsobeny pouze zvýšenou absorpcí vápníku a celkovým zlepšením nutričního stavu, další studie však prokázaly, že GLP-2 přímo ovlivňuje kostní metabolismus [25–27]. Jednorázové s.c. podání různých dávek GLP-2 (100, 200, 400 či 800 μ g) vedlo v porovnání s placebem u 60 postmenopauzálních žen k signifikantnímu poklesu osteoresorpce (pokles sérového CTx a močového deoxyypyridinolinu) v závislosti na dávce [25]. V další, placebem kontrolované studii u 81 postmenopauzálních žen byl po večerním s.c. podání GLP-2 pozorován pokles sérového CTx a vzestup osteokalcinu v závislosti na dávce [26], což vedlo k úvahám o duálním efektu GLP-2. Následující 14-denní studie ovšem prokázala pouze antiresorpční účinek GLP-2 [27,28]. V dvojité zaslepené, placebem kontrolované, klinické hodnocení vedlo večerní s.c. podávání dvou dávek GLP-2 (1,6 a 3,2 mg) k vý-

znamnému poklesu kostní resorpce (CTx v moči a séru), aniž by došlo ke změnám kostní formace (osteokalcin, N-terminální prokolagen I. typu -PINP) [27,28]. Denní aplikace GLP-2 v subkutánních injekcích tedy významně snižuje kostní resorpci. Vliv dlouhodobého podávání GLP-2 na BMD a riziko fraktur musí být prověřen dalšími klinickými studiemi.

Inhibitory katepsinu K

Katepsin K je enzym (cysteinová proteáza), který odbourává kostní matrix v průběhu osteoklastické kostní resorpce [29,30]. Z tohoto důvodu byly již od devadesátých let vyvíjeny přípravky ovlivňující katepsin K [31–39]. V současné době existují inhibitory katepsinu K ve formě tablet s relativně dobrou biologickou dostupností [31–33]. Inhibitory katepsinu K selektivně ovlivňují kostní resorpci, aniž by zasahovaly do procesu osteoformace [35]. Inhibitory katepsinu K snižují osteoresorpci, aniž by, na rozdíl od bisfosfonátů, ovlivňovaly životnost osteoklastů [36]. V současné době je klinicky testováno pět inhibitorů katepsinu K: AAE581 (balicatib), který prošel II. fází klinického hodnocení [38, 40–42] a AFG-495, obě molekuly vyvíjené firmou Novartis; SB-462795 (relacatib) vyvíjený společností GlaxoSmithKline [38,43], který prochází II. fází klinického hodnocení, a přípravek vyvíjený ve spolupráci firem Merck a Celera [38]. Dalším inhibitorem katepsinu K je OST-4077 (Dong-A Pharmaceuticals), který výrazně snižuje osteoklastickou aktivitu in vitro a rovněž in vivo u ovariectomovaných krys [44].

Podávání balicatibu v dávkách 5, 10, 25 nebo 50 mg p.o. denně po dobu 12 týdnů vedlo k významnému poklesu ukazatelů kostní resorpce (NTx a CTx v moči i séru) a k podstatně méně signifikantní supresi markerů kostní formace (osteokalcin, alkalická fosfatáza) [40]. Balicatib byl hodnocen v placebem kontrolované studii, kdy byl podáván 675 postmenopauzálním ženám s BMD bederní páteře pod $-2,0$ SD (T skóre) v dávkách 5, 10, 25 nebo 50 mg p.o. denně. Po 12 měsících došlo k významnému nárůstu BMD v oblasti bederní páteře a kyčle v závislosti na dávce balicatibu. Pokles kostní resorpce (CTx, NTx) byl rovněž závislý na podávané dávce balicatibu [41]. Po podávání 5 mg balicatibu byl patrný též vzestup kostní formace. Hodnocený přípravek byl dobře tolerován, nejčastějšími nežádoucími příhodami byla přítomnost pruritu (u dávky 50 mg) a přechodný skleredém [41]. Balicatib významně snižuje kostní resorpci (CTx, NTx), zároveň byl po jeho podání (25 a 50 mg denně) popsán vzestup intaktního parathormonu (PTH) v séru. Nelze vyloučit, že tento vzestup PTH se podílí na stimulaci kostní formace [42].

Relacatib byl zatím hodnocen v preklinických studiích, kdy u ovariectomovaných i neoperovaných opic *Cynomolgus* vedlo jeho podávání k výraznému poklesu kostní resorpce (NTx, CTx) [43].

Vliv inhibitorů katepsinu K na denzitu kostního minerálu a riziko fraktur musí být prověřen klinickým hodnocením III. fáze [38]. Je pravděpodobné, že inhibitory katepsinu K se kromě léčby postmenopauzální osteoporózy též uplatní v terapii osteoporózy sekundární či dalších chorob pohybového ústrojí (m. Paget, kostní metastázy, osteoartróza) [38].

Závěr

V současné době probíhá vývoj nových léčivých přípravků v přímé závislosti na základním výzkumu. Vyhodnocení účinnosti a klinické uplatnění léků podléhá principům medicíny založené na důkazech (Evidence Based Medicine – EBM) [45]. Hlavním cílem léčby osteoporózy nesmí být prostý nárůst denzity kostního minerálu, nýbrž snížení rizika zlomeniny, zejména periferního skeletu s minimem možných nežádoucích účinků. Jen tím lze zásadně ovlivnit kvalitu života pacientů. Nově vyvíjené přípravky mají řadu předpokladů uvedené naděje splnit.

Literatura

- Rosen CJ. Postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2005;353:595–603.
- Riggs BL, Parfitt AM. Drugs used to treat osteoporosis: The critical need for a uniform nomenclature based on their action on bone remodeling. *J Bone Miner Res* 2005;20:177–84.
- Lacey DL, Timms E, Tan HL, Tan H-L, Kelley MJ, Dunstan CR, Burgess T, Elliott R, Colombero A, Elliott G, Scully S, Hsu H, Sullivan J, Hawkins N, Davy E, Capparelli C, Eli A, Qian Y-X, Kaufman S, Sarosi I, Shalhoub V, Senaldi G, Guo J, Delaney J, Boyle WJ. Osteoprotegerin ligand is a cytokine that regulates osteoclast differentiation and activation. *Cell* 1998;93:165–76.
- Khosla S. Minireview: the OPG/RANKL/RANK system. *Endocrinology* 2001;142:5050–5.
- Kostenuik PJ, Shalhoub V. Osteoprotegerin: a physiological and pharmacological inhibitor of bone resorption. *Curr Pharm Des* 2001;7:613–35.
- Kostenuik PJ. Osteoprotegerin and RANKL regulate bone resorption, density, geometry and strength. *Curr Opin Pharmacol* 2005;5:618–25.
- Hamdy NA. Osteoprotegerin as a potential therapy for osteoporosis. *Curr Osteoporos Rep* 2005;3:121–5.
- Dougall W, Chaisson M. Monoclonal antibody targeting RANKL as a therapy for cancer-induced bone diseases. *Clin Calcium* 2006;16:627–35.
- Abrahamsen B, Teng AY. Technology evaluation: denosumab, Amgen. *Curr Opin Mol Ther* 2005;7:604–10.
- Lewiecki EM. RANK ligand inhibition with denosumab for the management of osteoporosis. *Expert Opin Biol Ther* 2006;6:1041–50.
- McClung MR. Inhibition of RANKL as a treatment for osteoporosis: preclinical and early clinical studies. *Curr Osteoporos Rep* 2006;4:28–33.
- Takahashi N, Ozawa H. A new treatment for osteoporosis using fully human monoclonal antibody to RANKL, AMG 162. *Clin Calcium* 2005;15:43–8.
- Bekker PJ, Holloway DL, Rasmussen AS, Murphy R, Martin SW, Leese PT, Holmes GB, Dunstan CR, DePaoli AM. A single-dose placebo-controlled study of AMG 162, a fully human monoclonal antibody to RANKL, in postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 2004;19:1059–66.
- McClung MR, Lewiecki EM, Cohen SB, Bolognese MA, Woodson GC, Moffett AH, Peacock M, Miller PD, Lederman SN, Chesnut CH, Lain D, Kivitz AJ, Holloway DL, Zhang C, Peterson MC, Bekker PJ; AMG 162 Bone Loss Study Group. Denosumab in postmenopausal women with low bone mineral density. *N Engl J Med* 2006;354:821–31.
- Mera T, Ito K. Therapeutic agents for disorders of bone and calcium metabolism. Denosumab: a fully human monoclonal antibody targeting RANKL as a therapy for cancer-induced bone diseases. *Clin Calcium* 2007;17:37–46.
- Body JJ, Facon T, Coleman RE, Lipton A, Geurs F, Fan M, Holloway D, Peterson MC, Bekker PJ. A study of the biological receptor activator of nuclear factor- κ B ligand inhibitor denosumab, in patients with multiple myeloma or bone metastases from breast cancer. *Clin Cancer Res* 2006;12:1221–8.
- Wallis K, Walters JR, Forbes A. Review article: glucagon-like peptide 2 – current applications and future directions. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25:365–72.
- Scott RB, Kirk D, MacNaughton WK, Meddings JB. GLP-2 augments the adaptive response to massive intestinal resection in rat. *Am J Physiol* 1998;275:G911–21.
- Boushey RP, Yusta B, Drucker DJ. Glucagon-like peptide (GLP)-2 reduces chemotherapy-associated mortality and enhances cell survival in cells expressing a transfected GLP-2 receptor. *Cancer Res* 2001;61:687–93.
- Martin GR, Wallace LE, Sigalet DL. Glucagon-like peptide-2 induces intestinal adaptation in parenterally fed rats with short bowel syndrome. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2004;286:G964–72.
- Wu GH, Chen J, Li H, Wu ZH. Effects of glucagon-like peptide 2 on the adaptation of residual small bowel in a rat model of short bowel syndrome. *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi* 2006 ;9:441–4.
- Washizawa N, Gu LH, Gu L, Openo KP, Jones DP, Ziegler TR. Comparative effects of glucagon-like peptide-2 (GLP-2), growth hormone (GH), and keratinocyte growth factor (KGF) on markers of gut adaptation after massive small bowel resection in rats. *J Parenter Enteral Nutr* 2004;28:399–409.
- Jeppesen PB, Hartmann B, Thulesen J, Graff J, Lohmann J, Hansen BS, Tofteng F, Poulsen SS, Madsen JL, Holst JJ, Mortensen PB. Glucagon-like peptide 2 improves nutrient absorption and nutritional status in short-bowel patients with no colon. *Gastroenterology* 2001;120:806–15.

24. Haderslev KV, Jeppesen PB, Hartmann B, Thulesen J, Sorensen HA, Graff J, Hansen BS, Tofteng F, Poulsen SS, Madsen JL, Holst JJ, Staun M, Mortensen PB. Short-term administration of glucagon-like peptide-2. Effects on bone mineral density and markers of bone turnover in short-bowel patients with no colon. *Scand J Gastroenterol* 2002;37:392–8.
25. Henriksen DB, Alexandersen P, Bjarnason NH, Vilsboll T, Hartmann B, Henriksen EE, Byrjalsen I, Krarup T, Holst JJ, Christiansen C. Role of gastrointestinal hormones in postprandial reduction of bone resorption. *J Bone Miner Res* 2003;18:2180–9.
26. Henriksen DB, Alexandersen P, Byrjalsen I, Hartmann B, Bone HG, Christiansen C, Holst JJ. Reduction of nocturnal rise in bone resorption by subcutaneous GLP-2. *Bone* 2004;34:140–7.
27. Henriksen DB, Alexandersen P, Hartmann B, Adrian C, Byrjalsen I, Holst JJ. GLP-2 Administration Attenuates Nocturnal Bone Resorption in Postmenopausal Women: A 14-Day Study. *J Bone Miner Res* 2005;20 Suppl 1: CO 30.
28. Henriksen DB, Alexandersen P, Hartmann B, Adrian CL, Byrjalsen I, Bone HG, Holst JJ, Christiansen C. Disassociation of bone resorption and formation by GLP-2 A 14-day study in healthy postmenopausal women. *Bone* 2007;40:723–9.
29. Fujita Y, Nakata K, Yasui N et al. Novel mutations of cathepsin K gene in patients with pycnodysostosis and their characterization. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:425–31.
30. Fuller K, Kirshtein B, Chambers TJ. The regulation and enzymatic basis of bone resorption by human osteoclasts. *Clin Sci (Lond)*. 2007 Jan 23; [Epub ahead of print]
31. Barrett DG, Boncek VM, Catalano JG, Deaton DN, Hassell AM, Jurgensen CH, Long ST et al. P2–P3 conformationally constrained ketoamide-based inhibitors of cathepsin K. *Bioorg Med Chem Lett* 2005;15:3540–6.
32. Barrett DG, Catalano JG, Deaton DN, Long ST, McFadyen RB, Miller AB, Miller LR, Samano V, Tavares FX, Wells-Knecht KJ, Wright LL, Zhou HQ. Acyclic, orally bioavailable ketone-based cathepsin K inhibitors. *Bioorg Med Chem Lett* 2007;17:22–7.
33. Deaton DN, Tavares FX. Design of cathepsin K inhibitors for osteoporosis. *Curr Top Med Chem* 2005;5:1639–75.
34. Deaton DN, Kumar S. Cathepsin K inhibitors: their potential as anti-osteoporosis agents. *Progr Med Chem* 2004;2: 245–375.
35. Kim TS, Tasker AS. Non-covalent cathepsin K inhibitors for the treatment of osteoporosis. *Curr Top Med Chem* 2006;6:355–60.
36. Tavares FX, Boncek V, Deaton DN, Hassell AM, Long ST, Miller AB, Payne AA, Miller LR, Shewchuk LM, Wells-Knecht K, Willard DH Jr, Wright LL, Zhou HQ. Design of potent, selective, and orally bioavailable inhibitors of cysteine protease cathepsin K. *J Med Chem* 2004;47:588–99.
37. Grabowska U, Chambers TJ, Shiroo M. Recent developments in cathepsin K inhibitor design. *Curr Opin Drug Discov Devel* 2005;8:619–30.
38. Turk B. Targeting proteases: successes, failures and future prospects. *Nature Rev Drug Disc* 2006;5: 785–99.
39. Falgoutyret JP, Desmarais S, Oballa R, Black WC, Cromlish W, Khougaz K, Lamontagne S, Masse F, Riendeau D, Toulmond S, Percival MD. Lysosomotropism of basic cathepsin K inhibitors contributes to increased cellular potencies against off-target cathepsins and reduced functional selectivity. *J Med Chem* 2005;48:7535–43.
40. Papanastasiou P, Ortmann CE, Ollson M, vigneron A, Trechsel U. Effect of three month treatment with the cathepsin-K inhibitor, balicatib, on biochemical markers of bone turnover in postmenopausal women: Evidence for uncoupling of bone resorption and bone formation. *J Bone Miner Res* 2006;21:Suppl 1:S59:1223.
41. Adami S, Supronik J, Hala T, Brown JP, Garner P, Haemmerle S, Ortmann CE, Bouisset F, Trechsel U. Effect of one year treatment with the Cathepsin-K inhibitor, balicatib, in postmenopausal women with osteopenia/osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2006;21:Suppl 1:S24:1085.
42. Itabashi A, Kurata N, Sugita Y, Kawai Y. Balicatib, a novel cathepsin-K inhibitor, increases serum intact PTH beyond diurnal patterns following 14-daily administration in Japanese postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 2006;21:Suppl 1:S24:1086.
43. Kumar S, Dare L, Vasko-Moser JA, James IE, Blake SM, Rickard DJ, Hwang SM, Tomaszek T, Yamashita DS, Marquis RW, Oh H, Jeong JU, Veber DF, Gowen M, Lark MW, Stroup G. A highly potent inhibitor of cathepsin K (relacatib) reduces biomarkers of bone resorption both in vitro and in an acute model of elevated bone turnover in vivo in monkeys. *Bone* 2007;40:122–31.
44. Park JH, Lim JI, Yang JS, Kwak WY, Sung SY, Kim HJ, Kim SH, Lee CH, Shim JY, Bae MH, Shin YA, Huh Y, Han TD, Chong W, Choi H, Ahn BN, Yang SO, Son MH. An orally active cathepsin K inhibitor, furan-2-carboxylic acid, 1-{1-[4-fluoro-2-(2-oxo-pyrrolidin-1-yl)-phenyl]-3-oxo-piperidin-4-ylcarbamoyl}-cyclohexyl)-amide (OST-4077), inhibits osteoclast activity in vitro and bone loss in ovariectomized rats. *J Pharmacol Exp Ther* 2006;318:555–62.
45. Hosking DJ, Geusens P, Rizzoli R. Osteoporosis therapy: an example of putting evidence-based medicine into clinical practice. *QJM* 2005;98:403–13.

Doporučené postupy pro diagnostiku a terapii postmenopauzální osteoporózy II

ČÁST PRVNÍ

(pracovní verze)

Zpracovali členové výboru Společnosti pro metabolická onemocnění skeletu České lékařské společnosti Jana Evangelisty Purkyně, v březnu 2007.

Koordinátor materiálu: J. Rosa

Pracovní skupina SMOS pro přípravu materiálu: M. Bayer, J. Jeníček, I. Kučerová, V. Palička, Š. Kutílek, J. Rosa

Korespondence: MUDr. Jan Rosa, Osteocentrum DC Mediscan, 148 00 Praha 11, e-mail: rosaj@mediscan.cz

Úvod

Osteoporóza je významným onemocněním masového výskytu představujícím závažný zdravotní a sociální problém. Jde o generalizované systémové onemocnění skeletu, charakterizované sníženou pevností kostí. Snížená pevnost kostí je důsledkem změn množství a kvality kostní hmoty a predisponuje ke zvýšenému riziku zlomenin.

V přítomnosti jedné nebo více osteoporotických zlomenin lze hovořit o manifestované osteoporóze. Přisouzení konkrétní zlomeniny osteoporóze může být v jednotlivých případech obtížné. Fraktury jsou četné i u jedinců s osteopenií nebo normálním množstvím kostní hmoty. Zda je možno označit frakturu u pacienta s nízkým množstvím kostní hmoty za frakturu osteoporotickou, by mělo vyplývat ze zhodnocení celkového kontextu, vč. klinického stavu pacienta a úrazového děje. V České republice osteoporóza postihuje 15 % mužů a 33 % žen ve věku nad 50 let a 39 % mužů a 47 % žen ve věku nad 70 let. Celkově osteoporóza postihuje více než 5 % obyvatel. Důsledkem tohoto onemocnění jsou zlomeniny, zejména obratlů a kyčle. Tyto zlomeniny významně zhoršují kvalitu a zkracují délku života. Věkově specifická incidence zlomenin kyčle se za posledních 20 let v České republice zdvojnásobila a tuto zlomeninu každoročně utrpí 4 % všech žen starších 85 let. Tyto zlomeniny vedou u pětiny postižených osob během prvního roku po úrazu k úmrtí a až u poloviny nemocných k závislosti na dopomoci. Zlomeninám lze předejít vhodnými opatřeními. Ta se týkají včasné identifikace osob se zvýšeným rizikem osteoporózy a zlomenin a dalších opatření k eliminaci ovlivnitelných faktorů rizika, dále medikamentózních opatření, a konečně ověření účinnosti těchto opatření. Tyto okruhy jsou předmětem následujících doporučených postupů.

Toto doporučení bylo zpracováno na základě publikovaných stanovisek Světové zdravotnické organizace (SZO), Mezinárodní nadace pro osteoporózu (IOF), Doporučení Zastřešujícího svazu osteologických společností německy mluvících zemí pro profylaxi, diagnostiku a léčbu osteoporózy, Americké asociace pro klinickou endokrinologii, Bel-

gické osteologické společnosti a Kanadské společnosti pro osteoporózu, Oficiálního stanoviska Mezinárodní společnosti pro klinickou denzitometrii (ISCD) a předchozí verze Doporučených postupů pro diagnostiku a terapii postmenopauzální osteoporózy Společnosti pro metabolická onemocnění skeletu České lékařské společnosti JEP z roku 2003 [1].

Diagnostika osteoporózy

Rozhodnutí o vyšetření ke zjištění osteoporózy vychází z údajů o věku pacienta, o rizikových faktorech osteoporózy v rodinné a osobní anamnéze vyšetřované osoby a z výsledků klinického vyšetření. Klinické rizikové faktory osteoporózy samy o sobě nepostačují pro stanovení diagnózy tohoto onemocnění. Faktory uvedené v tab. 1 je doporučeno posuzovat u všech žen po menopauze. Při zjištění alespoň jednoho závažného faktoru, případně dvou méně závažných faktorů, je vhodné zajistit vyšetření cílená na ověření osteoporózy. Kostní denzitometrie má opodstatnění jen u osob, které mají zájem o případná navazující preventivní nebo léčebná opatření.

Užívaná definice osteoporózy podle SZO z roku 1994 předpokládá vyšetření **kostní denzitometrií**. Výstup denzitometrického vyšetření, denzita kostního minerálu (Bone Mineral Density, BMD), je nejlépe kvantitativně hodnotitelným prediktorem osteoporotické zlomeniny.

Standardem denzitometrického vyšetření je v současné době metoda dvouenergiové rtg absorpciometrie (Dual-Energy X-Ray Absorptiometry, DXA). Pro diagnostiku osteoporózy mohou být použity hodnoty BMD stanovené v oblasti bederní páteře (v rozsahu prvního až čtvrtého bederního obratle), celkového proximálního femuru (Total Hip) a krčku femuru. Je-li na scanu bederní páteře hodnotitelný pouze jeden obratel, diagnóza by měla být stanovena na základě vyšetření jiného místa skeletu. Ostatní oblasti definované na proximálním konci kosti stehenní (trochanter a Wardův trojúhelník) nejsou pro diagnostiku osteoporózy vhodné. Stanovení BMD na skeletu předloktí přichází

v úvahu v případě, že nelze provést nebo interpretovat scan bederní páteře a/nebo proximálního femuru. Jedinou vhodnou oblastí zájmu na předloktí je tzv. 33% radius (někdy označovaný jako 1/3 radius) nedominantní horní končetiny. Ostatní oblasti na předloktí nejsou doporučovány.

Výsledky vyšetření kostní denzitometrií se vyjadřují jako T skóre (počet směrodatných odchylek od průměrné hodnoty BMD mladých zdravých osob téhož pohlaví), resp. jako Z skóre (počet směrodatných odchylek od průměrné hodnoty BMD stejně starých osob téhož pohlaví). Každé snížení BMD o 1 směrodatnou odchylku zhruba zdvojnásobuje riziko zlomeniny. Hodnoty T skóre v rozmezí $-1,0$ až $+1,0$ se považují za zcela normální a není třeba dalších opatření. Při osteopenii (T skóre mezi $-1,0$ a $-2,5$) závisí rozhodnutí o vhodnosti diferenciální diagnostiky snížené BMD na zvážení klinického stavu a dalších rizikových faktorů zlomenin. Denzitometrický nález odpovídající pásmu osteoporózy (T skóre $\leq -2,5$) vyžaduje diferenciální diagnostiku, vyšetření a posouzení dalších rizikových faktorů zlomenin. Kritérium T skóre lze uplatňovat výhradně u osob vyšetřených pomocí DXA ve výše uvedených místech skeletu. Zatímco u postmenopauzálních žen je jednoznačně preferovaným ukazatelem T skóre, u žen před přechodem by mělo být upřednostněno Z skóre. Pokles Z skóre pod -2 by měl být interpretován jako „nález nižší než předpokládaný vzhledem k věku“.

BMD vypovídá o riziku zlomeniny měřeného úseku skeletu lépe než o riziku zlomeniny jiného místa skeletu. Měření BMD pomocí DXA je nejučinnějším vyjádřením rizika zlomeniny u žen po menopauze.

Měření BMD proximálního femuru vypovídá o riziku zlomeniny kyčle prokazatelně lépe (relativní riziko na každou změnu BMD o 1 směrodatnou odchylku je 2,4) než ultrazvukové vyšetření patní kosti (relativní riziko 1,6).

Vyšetření kosti kvantitativním ultrazvukem (qUS) stanovuje parametry průchodu ultrazvuku kostní tkání (rychlost průchodu ultrazvuku – Speed/Velocity of Sound, SOS/VOS a širokopásmový útlum ultrazvuku – Broadband Ultrasound Attenuation, BUA). Ačkoli změny těchto parametrů mohou mít vztah k riziku zlomeniny, metoda z principu není vhodná k diagnostice osteoporózy, neboť osteoporóza je definována určitou hodnotou BMD, což je parametr, který qUS nestanovuje. Nevýhodou je i nízká přesnost metody, která znemožňuje monitorování vývoje nálezu, resp. účinku léčby.

Radiografické vyšetření hrudní a bederní páteře v boční projekci a bederní páteře v zadopřední projekci je nezbytné k ověření přítomnosti zlomenin obratlových těl, nelze ho však užít ke stanovení poklesu kostní hmoty. V současné době stále neexistují všeobecně akceptované indikace radiografického vyšetření páteře. Vodítkem může být tzv. index prevalentních zlomenin obratlů (Prevalent Vertebral Fracture Index, PVFI), který následující stavy ohodnocuje určitým počtem bodů: věk 60–69 let (1 bod), 70–79 let (2 body), > 80 let (3 body), nevertebrální zlomenina (1 bod), dokumentovaná osteoporóza (1 bod), pokles tělesné výšky od 20 let věku o 2–4 cm (1 bod), o > 4 cm (2 body). Radiografické vyšetření je indikováno při dosažení součtu ≥ 4 bodů.

Zhodnocení zlomenin obratlů v rámci denzitometrického vyšetření (Vertebral Fracture Assessment, VFA) může být provedeno, pokud pozitivní výsledek vyšetření ovlivní roz-

hodování o léčebném postupu. Indikací k VFA je podezření na zlomeniny obratlových těl, např. zdokumentovaný pokles výšky ve srovnání s mladším dospělým věkem o > 3 cm, anamnéza zlomeniny po 50. roce věku, nutnost dlouhodobé perorální či parenterální aplikace kortikosteroidů.

Další rizikové faktory zlomenin

Skeletální rizikové faktory zlomenin. Prodělaná osteoporotická zlomenina, především zlomenina obratlového těla (zvláště těžká nebo vícečetná) znásobuje pravděpodobnost dalších zlomenin. Rychlý úbytek kostní hmoty dle denzitometrie a vysoká úroveň kostní remodelace jsou nezávislými rizikovými faktory zlomenin.

Non skeletální rizikové faktory zlomenin. Sklon k pádům, nikotinizmus, nízká fyzická aktivita a nízká tělesná hmotnost jsou modifikovatelnými rizikovými faktory. Zvýšené riziko zlomeniny může naznačovat prodělaná zlomenina po 40. roce věku, ke které došlo při neadekvátně malém traumatu, vyšší věk, údaj o osteoporotické zlomenině u matky, otce nebo sourozenců, výška těla u žen nad 168 cm.

Riziko zlomenin, o kterém vypovídá BMD, je nutné hodnotit s přihlédnutím k uvedeným rizikovým faktorům zlomenin.

Klinicky je osteoporóza diagnostikována osob s hodnotou BMD nižší než $-2,5$ (T skóre) a u pacientů, kteří utrpěli osteoporotickou zlomeninu po 40. roce věku. Za zlomeninu obratle se považuje snížení výšky obratle o 20 % (příp. ve srovnání s výškou měřenou stejným způsobem na sousedních obratlích), pokud lze vyloučit jiný důvod deformity. Je nutné zvažovat kumulativní charakter výpovědi výše uvedených faktorů o riziku zlomeniny.

Diferenciální diagnostika. Kostní denzitometrie stanovuje množství kostního minerálu v plošné projekci daného úseku skeletu. Proto je před vyslovením klinické diagnózy osteoporózy nutné vyloučit kostní onemocnění charakterizované porušenou mineralizací (např. osteomalácií). Při poklesu kostní denzity do pásma osteoporózy je nezbytné odlišit i poruchy složení kostní matrix (např. osteogenesis imperfecta), metabolické a nádorové osteopatie. Stanovení diagnózy postmenopauzální osteoporózy vyžaduje diferenciální diagnostiku sekundární osteoporózy. Součástí klinického vyšetření proto má být základní hematologické vyšetření, stanovení koncentrace kreatininu, vápníku, fosforu, TSH a katalytické aktivity GMT a ALP v séru, vylučování vápníku močí, případně stanovení sérového albuminu a elektroforetické vyšetření bílkovin séra a vylučování fosfátů močí. Při diferenciální diagnostice osteopatií je v indikovaných případech vhodné vyšetřit sérové koncentrace parathormonu, 25-hydroxyvitamínu D, močový volný kortizol. V indikovaných případech je třeba zajistit kostní biopsii po dvojím značení tetracyklinem. Vyšetření biochemických markerů kostní remodelace umožňuje stanovení stupně metabolického kostního obratu, což může být přínosem v diferenciální diagnostice vysokoobratových osteopatií, k upřesnění rizika zlomeniny u starších žen, k posouzení vhodnosti uvažované léčby s přihlédnutím k mechanismu jejího účinku a během léčby k ověření účinku léčby na kostní metabolický obrat (pokud byla výpověď markeru při zvoleném způsobu léčby mezinárodně validována a pokud jsou dodržena kritéria kontroly kvality a provedení testu). Stejně jako denzitomet-

rii, tak i biochemická vyšetření je doporučeno preferenčně provádět na pracovištích se zajištěnou interní i externí kontrolou kvality.

Monitorování léčby. BMD má být vyšetřena vždy před zahájením léčby osteoporózy. Opakované vyšetření BMD v časových intervalech, zohledňujících nepřesnost měření, vypovídá o rychlosti změny množství kostního minerálu a proto i při léčení nemocných s osteoporózou potvrzuje účinek léčby na denzitu kostního minerálu. Pro posouzení změny BMD v čase lze užít jen denzitometrů s pravidelnou kontrolou kvality měření (s dokumentovanou nejmenší významnou změnou pro daný přístroj a operátora) a měření provádět vždy na téže přístroji. Při užití antikatabolických léků dochází ke změně BMD axiálního i periferního skeletu, která však nemusí být vždy v přímém vztahu ke změně rizika zlomeniny. Po zahájení léčby některými antikatabolickými preparáty dokáže krátkodobá (měsíce) změna markeru kostní remodelace predikovat dlouhodobé (roky) riziko zlomeniny.

Souvislost účinnosti léčby s mírou ovlivnění markerů

kostní remodelace je prostudována zčásti, resp. pouze u některých preparátů. Po roční léčbě alendronátem je výraznější redukce rizika zlomenin pozorováno u pacientek se snížením úrovně kostní remodelace o více než 30 % ve srovnání se vstupními hodnotami [2]. Při léčbě risedronátem vysvětluje pokles úrovně kostní remodelace významnou proporcí sníženého rizika zlomeniny. Redukce kostní remodelace, podle typu použitého markeru, o více než 40 % (S-NTX), resp. 60 % (S-CTX) nevede k dalšímu snížení rizika zlomeniny [3]. Při léčbě raloxifenem je změna úrovně kostní remodelace nejlepším prediktorem účinnosti léčby. Nejvýznamnější redukce výskytu zlomenin je po třech letech pozorována u pacientek, u nichž došlo po 6 a 12 měsících léčby k nejvýraznějšímu snížení markeru kostní remodelace [4]. Při interpretaci těchto závěrů je nutné uvážit odlišný mechanismus účinku uvedených antikatabolických preparátů.

Velmi časná změna markeru kostní novotvorby (nikoli však markeru kostní resorpce) koreluje se zlepšením strukturálních parametrů kosti po 22 měsících léčby teriparatidem [5].

Tabulka 1

Rizikové faktory osteoporózy, které jsou indikací k vyšetření osteoporózy u postmenopauzálních žen

- **Prokázaná atraumatická/nízko-traumatická zlomenina obratle, asymptomatická zlomenina obratle.**
- Snížení tělesné výšky od 25 let o více než 3 cm.
- **Zlomenina po 40. roce věku po neadekvátně malém traumatu.**
- **Podezření na osteoporózu vyslovené na základě rtg vyšetření.**
- **Anamnéza zlomeniny proximálního femuru u otce či matky.**
- Fyzická inaktivita.
- Body mass index < 19 kg/m², resp. hmotnost < 57 kg u žen.
- Tělesná hmotnost proti stavu ve 25 letech nižší o více než 10 %.
- Věk > 65 let (zdvojnásobení rizika po každých 10 letech věku).
- Nikotinizmus.

Endokrinní a metabolická onemocnění

- **Léčba kortikosteroidy v denní dávce ekvivalentní více než 2,5 mg prednisonu po dobu delší než 3 měsíce. Vyšetření kostní denzitometrií je indikováno ještě před zahájením léčby.**
- **Primární hyperparatyreóza.**
- **Hypogonadismus**, sekundární amenorea (s výjimkou gravidity) trvající déle než rok.
- Anorexia nervosa.
- Hyperfunkce štítné žlázy v anamnéze

Poruchy výživy

- **Malabsorpční syndromy**, malnutrice, chronická onemocnění jater, stavy po operaci žaludku, nízký příjem vápníku potravou, špatné zásobení vitamínem D.

Jiné příčiny sekundární osteoporózy

- Osteogenesis imperfecta.
- Mnohočetný myelom.
- Mastocytóza.
- Stav po transplantaci orgánů.
- Dlouhotrvající imobilizace.
- Revmatoidní artritida a další chronické zánětlivé artropatie.
- Chronická antikonvulzivní léčba.
- Dlouhodobá léčba heparinem, cytostatiky, antacidy, hormony štítné žlázy v supresních dávkách, analogy GnRH.

1. Autorský kolektiv, koordinátor V.Palička. Doporučené postupy pro diagnostiku a terapii postmenopauzální osteoporózy. *Osteol Bull* 2003;8:8–13.
2. Bauer DC, Black DM, Garnero P, et al. Change in bone turnover and hip, non-spine, and vertebral fracture in alendronate-treated women: the Fracture Intervention Trial. *J Bone Miner Res* 2004;19:1250–1258.
3. Eastell R, Barton I, Hannon RA, et al. Relationship of early changes in bone resorption to the reduction in fracture risk with risedronate. *J Bone Miner Res* 2003;18:1051–1056.
4. Bjarnason NH, S. Sarkar S, Duong T, et al. Six and twelve month changes in bone turnover are related to reduction in vertebral fracture risk during 3 years of raloxifene treatment in postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int* 2001;12:922–930.
5. Dobnig H, Sipos A, Jiang Y, et al. Early changes in biochemical markers of bone formation correlate with improvements in bone structure during teriparatide therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:3970–3977.

Prevence a nefarmakologická terapie

Cílem preventivních opatření je dosáhnout maximálního množství kostní hmoty během dětství a dospívání, v dospělosti bránit ztrátám kostní hmoty v důsledku nevhodného životního stylu a rozvoji sekundární osteoporózy při některých onemocněních.

- Všeobecné zásady: dostatečný příjem kalcia v dietě (doporučená denní dávka: dospívající 1 300–1 500 mg, dospělý do 50 let 1 000 mg, dospělý nad 50 let 1 200–1 500 mg, těhotná a kojící ženy 1 200 mg).

Pokud nelze dosáhnout doporučené dávky úpravou jídelníčku, je třeba vápník dodávat formou farmak. Je prokázáno, že dostatečný příjem kalcia významně zvyšuje nárůst kostní hmoty zejména u fyzicky aktivních dětí.

- Saturace organismu vitamínem D. Doporučená denní dávka 400 IU, nad 50 let věku 800 IU. Podle posledních poznatků nemusí tyto dávky vždy postačovat k dosažení cílové hladiny kalcidiolu [25(OH)vitamínu D].

Populace pacientů, u nichž je vhodné podávání vitamínu D, jsou zmíněny v kapitole „Vápník a vitamín D“.

- Udržování tělesné hmotnosti přiměřené výšce postavy (nevhodná je zejména neúměrně nízká hmotnost).
- Věku přiměřená fyzická aktivita.

Fyzická aktivita zatěžující skelet vahou celého těla (zejména rychlá chůze, běh, tanec, poskoky, gymnastika) prokazatelně vede ke zvýšení množství kostní hmoty a denzity kostního minerálu u vyvíjejícího se skeletu a snižuje ztrátu kostní hmoty v oblasti bederní páteře i proximálního femuru u postmenopauzálních žen.

- Prevence pádů u seniorů.

Cílené cvičení pro seniory, zaměřené na chůzi, udržení svalové síly a rovnováhy je v prevenci pádů prokazatelně účinné. Prevence pádů je multifaktoriální, patří k ní korekce prostředí (podlahy, prahy), zdravotní pomůcky (hole, brýle), úprava medikace vedoucí k polyurii, nykturii, ortostatické hypotenzii apod.

- Vyloučení nikotinizmu, nadměrného příjmu alkoholu a kofeinu.

Všechna uvedená opatření jsou považována za preventivní a nefarmakologickou intervencí současně a měla by být uplatňována i v průběhu farmakologické léčby postmenopauzální osteoporózy.

Farmakologická terapie

Cíle léčby

- zabránit zlomeninám,

- udržet množství a kvalitu kostní hmoty nebo dosáhnout jejich úpravy,
- zmírnit klinické důsledky fraktur a deformit skeletu,
- zachovat tělesnou zdatnost a snížit riziko pádů.

Kdo má být léčen

Kalcium a vitamín D jsou určeny pro všechny pacienty s dietním příjmem nižším než doporučeným.

Farmakologická léčba postmenopauzální osteoporózy nad rámec vápníku a vitamínu D je určena pro:

- ženy s denzitometricky dokumentovanou osteoporózou (BMD T skóre $-2,5$ a nižší),
- ženy se sníženou denzitou kostního minerálu, utrpí-li osteoporotickou zlomeninou.

Riziko zlomeniny, o němž BMD vypovídá, je třeba u každého pacienta hodnotit individuálně, především s ohledem na věk a prodělané zlomeniny.

Kalcium a vitamín D

ATC skupina A11, A12

Změny negativně ovlivňující remodelační schopnosti skeletu, spojené se stárnutím, mají kromě jiných faktorů prokázanou souvislost s příjmem kalcia a saturací organismu vitamínem D. Nedostatek vitamínu D omezuje tvorbu kalcitriolu s následným poklesem střevní absorpce vápníku. Přitom tvorba aktivního vitamínu D i absorpční schopnost střevní sliznice pro kalcium v reakci na něj s postupujícím věkem klesá [1].

Indikační skupina

Suplementace vápníkem a vitamínem D má být při terapii postmenopauzální osteoporózy součástí jakéhokoli léčebného postupu [2].

Účinnost

U seniorů s velmi častou deficiencí vitamínu D suplementace obou látek významně zlepšuje svalovou koordinaci. U žen ve věku 63–99 let došlo ke zlepšení o 5–11 %, $p = 0,0094$ [3]. K podobným závěrům dospěla studie na 4 100 ženách nad 60 let věku [4]. Několik dalších studií s celkovým počtem 1 237 sledovaných (81 % žen, průměrný věk 70 let) prokázalo po suplementaci trvající od dvou měsíců do tří let pokles rizika pádu o 31 % v aktivní skupině oproti placebo (OR 0,69; 95 % CI 0,53–0,88)[5].

Kombinovaná suplementace kalciumem a vitamínem D u osob s deficitem zvyšuje denzitu kostního minerálu v oblasti páteře i kyčle o 4–6 % (6,7) a snižuje biochemické markery osteoresorpce [8].

Ve skupině 9 605 seniorů v ústavní péči (věk 65–103 let) došlo u osob suplementovaných vápníkem a vitamínem D ($n = 4 957$) během tří let oproti jedincům na placebo ($n = 5 063$) k poklesu rizika fraktur o 16 % (RR = 0,84; 95% CI 0,72–0,98; $p < 0,025$). U žen byl v této studii pokles rizika zlomenin 19 % (RR = 0,81; 95% CI 0,68–0,95; $p < 0,01$) [9].

U prokázané postmenopauzální osteoporózy je podávání kalcia a vitamínu D postupem základním, samo o sobě však k terapii choroby nestačí.

Dostupné formy

Vápník je nevhodnější ve formě karbonátu nebo citrátu.

Vitamín D je vhodnější ve formě D3 (cholecalciferol) než D2 (ergocalciferol) [10].

Dávkování a doba podávání

Dávkování kalcia je individuální podle složení jídelníčku. Celkový příjem vápníku by měl dosáhnout doporučené denní dávky pro daný věk (dospívající 1 300–1 500 mg; ženy 19–50 let 1 000 mg; ženy nad 50 let 1 200–1 500 mg, těhotné a kojící ženy 1 200 mg).

Doporučená denní dávka vitamínu D činí 400 IU (10 µg), nad 50 let věku nejméně 800 IU (20 µg). Protože intenzita slunečního svitu v našich geografických podmínkách není v průběhu roku dostačující, je vhodné zvláště v zimních měsících vitamín D dodávat: u rostoucího organismu, u pacientů s onemocněním, jež by mohlo vést k jeho deficitu, a u všech seniorů bez rozdílu.

Nelze-li zajistit denní podávání vitamínu D, je u dospělých možná intermitentní perorální či intramuskulární aplikace.

Trvání terapie kalcium a vitamínem D u žen s postmenopauzální osteoporózou není omezeno. Dodržování léčby je nezbytné. Po přerušení suplementace pozitivní vliv na skelet mizí [11].

Vedlejší účinky

Při terapii vápníkem se může objevit obstipace a meteorismus, častěji při použití karbonátu.

Předávkování kalcium a/nebo vitamínem D by vedlo k hyperkalcemii a hyperkalcémii s příslušnými projevy. Při použití vyšších než doporučených dávek je vhodné kalcemii a kalcemii monitorovat. Při léčbě zde doporučenými dávkami se tyto nežádoucí účinky prakticky nevyskytují.

Kontraindikace

Kontraindikací léčby je hyperkalcemie nekorigovatelná thiazidy; hyperkalcemie, hypervitaminóza D.

- Pattanaungkul S, Riggs BL, Yergey AI et al. Relationship of intestinal calcium absorption 1,25-dihydroxyvitamin D [1,25 (OH)2D] levels in young versus elderly women: evidence for age-related intestinal resistance to 1,25(OH)2D action. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:4023–4027.
- Boonen S, Rizzoli R, Meunier P et al. The need for clinical guidance in the use of calcium and vitamin D in the management of osteoporosis: a consensus report. *Osteoporos Int* 2004;15:511–519.
- Bischoff HA, Stahelin HB, Dick W et al. Effects of vitamin D and calcium supplementation on falls: a randomised controlled trial. *J Bone Miner Res* 2003;18:343–351.
- Bischoff-Ferrari HA, Dietrich T, Orav EJ et al. Higher 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with better lower extremity function in both active and inactive persons aged ≥ 60 y. *Am J Clin Nutr* 2004;80:752–758.
- Boonen S, Bischoff-Ferrari HA, Cooper C et al. Addressing the musculoskeletal components of fracture risk with calcium and vitamin D: A review of evidence. *Calcif Tissue Int* 2006;78:257–270.
- Chapuy MC, Arlot ME, Duboeuf F et al. Vitamin D3 and calcium to prevent hip fractures in the elderly women. *N Engl J Med* 1992;327:1637–1642.
- Adams JS, Kantorovich V, Wu C et al. Resolution of vitamin D insufficiency in osteopenic patients results in rapid recovery of bone mineral density. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:2729–2730.
- Prestwood KM, Pannullo AM, Kenny AM et al. The effect of a short course of calcium and vitamin D on bone turnover in older women. *Osteoporos Int* 1996;6:314–319.
- Larsen ER, Mosekilde R, Foldspang A. Vitamin D and calcium supplementation prevents osteoporotic fractures in elderly community dwelling residents: a pragmatic population-based 3-year intervention study. *J Bone Miner Res* 2004;19:370–378.
- Brown JP, Josse RG – for the Scientific Advisory Council of the Osteoporosis Society of Canada. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada. *CMAJ* 2002;167(Suppl 10):S1–S34.
- Dawson-Hughes B, Harris SS, Krall EA, Dallal GE. Effect of withdrawal of calcium and vitamin D supplements in bone mass in elderly men and women. *Am J Clin Nutr* 2000;72:745–750.

Aktivní metabolity vitamínu D (alfakalcidol, kalcitriol) ATC skupina A11

Léčba aktivními metabolity vitamínu D je účinná zejména u nemocných s podezřením nebo průkazem poklesu aktivity alfa hydroxylázy v ledvinách a/nebo rezistencí vůči vitamínu D způsobenou sníženou afinitou příslušného receptoru [1,2]. Hydroxylovaná forma vitamínu D přímo snižuje počty prekursorů osteoklastů (3) a reguluje diferenciaci osteoblastů [4]. Tlumí též tvorbu a sekreci parathormonu.

Indikační skupina

Nemocní s involuční osteoporózou nebo osteoporotickou zlomeninou, která se vyvinula během léčby prostým vitamínem D a vápníkem; osoby léčené kortikoidy v dávce nejméně 7,5 mg prednisonu denně se zvýšenou plazmatickou hladinou parathormonu nereagující na terapii prostým vitamínem D a vápníkem; již existující osteoporóza indukovaná kortikoidní terapií.

Kombinovaná léčba aktivními metabolity vitamínu D a antikatabolickými preparáty je možná.

Účinnost

Léčba alfakalcidolem v dávce 0,5–0,75 µg vedla u předčasně ovariectomovaných žen po jednom roce ke statisticky významnějšímu uchování denzity kostního minerálu v oblasti bederní páteře (–0,8 %) než u skupiny na placebo (–3,6 %) [5].

Při podávání 1 µg alfakalcidolu u skupiny 148 postmenopauzálních žen s osteoporózou došlo během 12 a 18 měsíců ke vzestupu denzity kostního minerálu o 2,33 % a 2,87 %. Změny byly významně vyšší než při terapii kalcium a prostým vitamínem D ($p = 0,018$; $0,005$) [6].

Léčba analogy vitamínu D významně snížila riziko vertebrálních zlomenin (RR = 0,64; 95% CI 0,44–0,92) [7]. Metaanalýza randomizovaných kontrolovaných studií s alfakalcidolem či kalcitriolem vůči kalcium či placebo ukázala významný účinek hydroxylovaných metabolitů na denzitu kostního minerálu v bederní páteři a poklesu rizika fraktur v této oblasti o 47 % [8].

Pro posouzení nevertebrální kostní denzity a rizika fraktur v oblasti proximálního femuru není dostatek údajů.

Dostupné formy

Alfakalcidol, kalcitriol ve formě kapslí.

Dávkování a doba podávání

Individuální, užívaná terapeutická dávka je obvykle 0,5 µg denně.

Vedlejší účinky

Aktivní metabolity vitamínu D mohou způsobit zvýšení plazmatické hladiny vápníku s tím souvisejícími důsledky. Objevují se zejména při předávkování.

Při šestiletém sledování 13 550 žen starších šedesáti let s postmenopauzální osteoporózou, které dostávaly 0,5–1,0 µg alfakalcidolu denně, byla hyperkalcemie zastižena u 0,22 % léčených, nefrolitiáza v souvislosti s léčbou prokázána nebyla [9].

- Ringe JD, Schacht E. Prevention and therapy of osteoporosis: the respective roles of plain vitamin D and alfakalcidol. *Rheumatol Int* 2004;24:189–197.

2. Nordin BEC, Need AG, Morris HA, Horowitz M. The special role of „hormonal“ forms of vitamin D in the treatment of osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 1999;65: 307–310.
3. Shibata T, Shira-Ishi A, Sato T et al. Vitamin D hormone inhibits osteoclastogenesis in vivo by decreasing the pool of osteoclast precursors in bone marrow. *J Bone Miner Res* 2002;17:622–629.
4. van Driel M, Pols HAP, van Leeuwen JPTM. Osteoblast differentiation and control by vitamin D and vitamin D metabolites. *Curr Pharm Des* 2004;10:2535–2555.
5. Kato K, Chen JT, Katase K et al. Effect of 1-alpha-hydroxyvitamin D3 on loss of bone mineral density immediately after artificial menopause. *Endocr J* 1997;44:299–304.
6. Nuti R, Bianchi G, Brandi ML et al. Superiority of alfacalcidol compared to vitamin D plus calcium in lumbar bone mineral density in postmenopausal osteoporosis. *Rheumatol Int* 2006;26:445–453.
7. Papadimitropoulos E, Wells G, Shea B et al. The osteoporosis methodology group, and the osteoporosis research advisory group. Meta-analysis of the efficacy of vitamin D treatment in preventing osteoporosis in postmenopausal women. *Endocr Rev* 2002;23:560–569.
8. Richey F, Ethgen O, Bruyere O, Reginster JY. Efficacy of alfacalcidol and calcitriol in primary and corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis of their effects on bone mineral density and fracture rate. *Osteoporos Int* 2004; 15:301–310.
9. Orimo H. Clinical application of 1-(OH)D3 in Japan. *Akt Rheumatol* 1994; 3(Suppl 1):27–30.

Léčba ovlivňující úroveň kostní remodelace – antikatabolická a anabolická léčba

Terminologie

V léčbě osteoporózy převažují preparáty, pro něž se vžilo označení „antiresorpční“. Vysoká úroveň kostní remodelace je zpravidla spojena se strukturálním postižením trámčité kosti („perforativní resorpce“) a zvýšenou porozitou kortikální kosti.

Tyto preparáty (estrogeny, kalcitonin, bisfosfonáty, raloxifen, event. tibolon) zvyšují pevnost kosti a snižují riziko zlomeniny prostřednictvím snížení počtu kostních mnohobuněčných jednotek (Bone Multicellular Units, BMUs). To vede k zachování kostní mikroarchitektury. V malé míře dochází v krátkém intervalu po zahájení léčby k mírnému nárůstu kostní hmoty, který je dán zaplněním tzv. tranzientního remodelačního prostoru (tj. souhrnem resorpčních kavit kostních remodelačních jednotek, které nejsou v důsledku aplikace léku iniciovány).

Důsledkem potlačení kostní remodelace je prodloužení životnosti kostních strukturálních jednotek (Bone Structural Units, BSU), tj. úseků kosti vytvořených činnostmi jednotlivých kostních mnohobuněčných jednotek, a prodlužuje se doba, během níž dochází v BSU k akumulaci kostního minerálu. Aplikace „antiresorpčních“ léků vede k tedy k vzestupu středního stupně kostní mineralizace (Mean Degree of Bone Mineralization, MDBM), což lze prokázat přímo mikroradiografickými technikami na vzorcích kostní tkáně získaných kostní biopsií nebo nepřímo prostřednictvím kostní denzitometrie.

V dospělém skeletu je během kostní remodelace proces kostní novotvorby funkčně těsně navázán na předcházející kostní resorpci (coupling fenomén). Pod vlivem „antiresorpčních“ léků tedy nedochází jen k selektivnímu potlačení kostní resorpce, ale adekvátně je utlumena i úroveň kostní novotvorby. Proto se pojem „antiresorpční“ postupně opouští. Vzhledem k povaze ovlivnění kostní remodelace bývá někdy pro tuto skupinu léků užíván pojem „antiremodelační“. Protože na tkáňové úrovni je důsledkem aplikace těchto léků zástava úbytku kostní hmoty, byl pro tuto skupinu léků navržen pojem „antikatabolický“.

Toto označení se jeví jako nejvhodnější, protože umožňuje od léků antikatabolických logicky odlišit novou skupinu léků, totiž léky osteoanabolické [1]. Anabolické léky zvyšují pevnost kosti a snižují riziko zlomenin indukci vzestupu množství kostní hmoty. Tento vzestup je důsledkem relativního zvýšení počtu kostních mnohobuněčných jednotek se současnou relativní převahou novotvorby kostí nad kostní resorpcí. K dalším kritériím může patřit indukce modelace kosti (tj. kostní novotvorby na klidových površích), zvýšení periostální apozice kosti a reparace mikrostruktury trámčů. Uvedená kritéria momentálně splňuje rekombinantní lidský parathormon.

Kombinační léčba

Současné užití (kombinace) dvou či více antikatabolických léků v současné době nemůže být obecně doporučena. Tento přístup je zdůvodněn absencí dokladu o účinnosti ve smyslu snížení rizika zlomenin, možnosti kumulace nežádoucích účinků, rizikem nadměrné suprese kostní remodelace a zvýšením nákladů na léčbu [2].

Výjimkou je kombinace nízkodávkované estrogenní substituční léčby (ERT) aplikované pro klimakterický syndrom s antikatabolickým preparátem, pokud samotná ERT nevede k normalizaci kostní remodelace.

Možnosti resp. vhodnost kombinované antikatabolické a osteoanabolické léčby je diskutována v kapitole o teriparatidu.

Sekvenční léčba

Data o účinnosti sekvenční léčby různými preparáty prakticky chybějí. Částečně je prostudován vliv léčby teriparatidem navazující na alendronát nebo raloxifen. V tomto smyslu je však znám pouze vliv na hodnoty BMD a markerů kostní remodelace [3].

1. Riggs BL, Parfitt AM. Perspective. Drugs used to treat osteoporosis: the critical need for a uniform nomenclature based on their action on bone remodeling. *J Bone Miner Res* 2005;20:177–184.
2. Compston JE, Watts NB. Combination therapy for postmenopausal osteoporosis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002; 56:565–569.
3. Ettinger B, San Martín J, Crans G, Pavo I. Differential effects of teriparatide on BMD after treatment with raloxifene or alendronate. *J Bone Miner Res* 2004; 19:745–751.

Kalcitonin

ATC skupina H05BA01

Kalcitonin je endogenní peptidový hormon s antiresorpčním účinkem. Po podání kalcitoninu dochází k přechodnému útlumu aktivity osteoklastů bez současného vlivu na syntézu kolagenu [1]. Vyrovnání kostní remodelace po několika týdnech léčby vede k příznivému účinku na kvalitu kostní hmoty [2], k potlačení ztrát trabekulární kosti a ke snížení rizika vertebrálních zlomenin [3,4].

Lososí kalcitonin je k dispozici ve formě nazálního spreje (100 IU a 200 IU v jedné dávce) a ve formě injekční (s.c. nebo i.m. aplikace s 50 IU a 100 IU v jedné dávce). Lososí kalcitonin je 30–50x účinnější než lidský kalcitonin. V léčbě osteoporózy pro minimum vedlejších účinků je před injekční formou preferována nazální forma.

Indikace

Postmenopauzální osteoporóza především s bolestivým

syndromem v důsledku osteoporotické fraktury obratle nebo vysokoobratová postmenopauzální osteoporóza.

Účinnost na skelet

Dlouhodobý efekt lososího kalcitoninu byl prokázán u postmenopauzálních žen s nízkou BMD (T skóre $\leq -2,0$) a s 1–5 prevalentními zlomeninami obratlů ve studii PROOF (Prevent Recurrence of Osteoporotic Fracture) [4]. V této studii lososí kalcitonin v dávce 200 IU denně ve formě nosního spreje snižoval riziko nové zlomeniny obratle u žen s postmenopauzální osteoporózou po 3 letech léčby o 33 % ve srovnání s placebovou skupinou (RR 0,67; 95 % CI 0,47, 0,97, $p = 0,03$) a účinek přetrvával v průběhu 5leté studie. Kostní denzita stoupla o 1,2–1,5 % po 12 měsících léčby a neměnila se s délkou léčby. Ukazatel kostní resorpce (C-telopeptid) se snížil o 15–20 % oproti placebu ($p < 0,01$) ve skupině 200 IU. Při užívání jiné dávky lososího kalcitoninu (100 a 400 IU nosního spreje) snížení rizika fraktur nebylo statisticky významné. Nebyl prokázán vliv na redukci nevertebrálních fraktur. Snížení rizika fraktur proximálního femuru o 48 % oproti placebové skupině nebylo statisticky průkazné ($p = 0,24$). Nazální forma kalcitoninu byla velice dobře tolerována s výjimkou lokálních účinků na nosní sliznici (rhinitida 22 % v léčené skupině oproti 15 % v placebové skupině, $p < 0,01$).

V metaanalýze publikované v r. 2002, zahrnující 30 randomizovaných studií s kalcitoninem [5] byly kromě studie PROOF analyzovány další 3 malé studie se zaměřením na snížení rizika fraktur obratlů (15,16,17). Pouze 2 z těchto 3 studií (RR 0,23 a 0,27) [16,17] prokázaly redukci rizika zlomenin obratlů při léčbě kalcitoninem. Třetí studii [15] s výsledkem RR 0,52 (95% CI 0,23, 1,16) dokončila po roce pouze polovina pacientů ($n = 45$). Různorodost závěrečných výsledků těchto 3 studií spolu se studií PROOF (RR po 5 letech 0,79; 95 % CI 0,62, 1,00, $p = 0,05$) je nejspíše částečně způsobena rozdílnou biologickou dostupností lososího nazálního kalcitoninu [5]. Dalším důvodem může být i snižování účinnosti kalcitoninu při dlouhodobé léčbě vlivem tvorby protilátek proti kalcitoninu a ovlivněním specifických receptorů [9,13]. Antiresorpční účinek je možno v praxi ověřit kalcitoninovým zátěžovým testem [10].

Metaanalýzou těchto 4 uvedených studií ($n = 1\ 404\text{--}1\ 481$) bylo v závěru potvrzeno snížení rizika zlomenin obratlů při léčbě lososím kalcitoninem (RR 0,46, 95% CI 0,25–0,87, $p = 0,12$) [5]. Snížení rizika nevertebrálních fraktur nebylo průkazné (RR 0,52; 95 % CI 0,22, 1,23, $p = 0,14$). Metaanalýza dále prokázala efekt lososího kalcitoninu (nazálně, i.m., s.c.) na nárůst kostní denzity v bederní páteři (24 studií) a předloktí (8 studií), neprokázala efekt na kostní denzitu v krčku femuru (9 studií). K nárůstu kostní denzity dochází v prvním roce léčby v průměru o 1–3 %.

Některé klinické studie dokumentují efekt nazálního i parenterálního kalcitoninu také v prevenci ztrát trabekulární kosti u žen v časně menopauze s vysokou kostní remodelací nebo u žen v léčbě vysokoobratové postmenopauzální osteoporózy bez fraktur [12]. Léčba kalcitoninem tlumí parametry kostní resorpce a zvyšuje denzitu bederní páteře. Největšího efektu bylo dosaženo při dávce 200 IU nazálního kalcitoninu denně, v jedné studii byla tato dávka více účinná u žen ≥ 5 let po menopauze [3]. Optimální dávka pa-

reterální aplikace v prevenci a léčbě postmenopauzální osteoporózy je problematická. Parenterální aplikace je spojena s nízkou compliance.

Analgetický účinek kalcitoninu je využíván v léčbě akutních vertebrálních zlomenin a je nezávislý na potlačení činnosti osteoklastů. Byl prokázán v řadě klinických studií [6,7,8].

U pacientů s akutními vertebrálními zlomeninami po podání kalcitoninu dochází již po 1 týdnu léčby ke statisticky průkaznému poklesu bolesti a snížení spotřeby analgetik oproti placebové skupině [11].

Dávkování

200 IU nazálního kalcitoninu denně nebo 50–100 IU denně s.c. nebo i.m. Léčebním ekvivalentem 200 IU nazálního kalcitoninu je 50 IU podkožně podaného kalcitoninu denně [14].

Doba podávání

2–5 let. S délkou podávání se snižuje účinnost kalcitoninu. Doporučeno individuálně monitorovat ukazatele kostní remodelace.

Vedlejší účinky a kontraindikace

Ve studii PROOF se nejčastěji vyskytly tyto vedlejší účinky nazální formy (četnost více než 3 %): rhinitida (12 %), nespecifické nosní projevy (10,6 %), bolesti zad (5 %), artalgie (3,8 %), epistaxe (3,5 %), bolesti hlavy (3,2 %). Vedlejší účinky parenterální formy: nauzea, zvracení, návaly horka, závratě.

Kontraindikací nazální formy jsou nosní afekce, v problematických případech by před zahájením léčby mělo být provedeno ORL vyšetření. Obecnou kontraindikací je přecitlivlost na kalcitonin a hypokalcémie.

Souhrn

Účinnost nazální formy na snížení rizika zlomenin obratlů byla prokázána u žen s postmenopauzální osteoporózou s 1–5 prevalentními zlomeninami obratlů. Kalcitonin prokazatelně snižuje bolest u pacientů s čerstvou zlomeninou obratle.

1. Zikán V, Štěpán JJ. Plasma type 1 collagen cross-linked C-telopeptide: a sensitive marker of acute effects of salmon calcitonin on bone resorption. *Clin Chim Acta* 2002;316:63–69.
2. Kraenzlin ME, Seidel MJ, Trechsel U, et al. The effect of intranasal salmon calcitonin on postmenopausal bone turnover as assessed by biochemical markers: evidence of maximal effect after 8 weeks of continuous treatment. *Calcif Tissue Int* 1996;58:216–220.
3. Ellerington MC, Hillard TC, Whitcroft SIJ, et al. Intranasal salmon calcitonin for the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 1996;59:6–11.
4. Chesnut CH, Silverman S, Andriano K, et al. A randomized trial of nasal spray salmon calcitonin in postmenopausal women with established osteoporosis: the Prevent Recurrence Of Osteoporotic Fractures study. *Am J Med* 2000;109:267–276.
5. Cranney A, Tugwell P, Zytaruk N, et al. Meta-analysis of calcitonin for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Endocr Rev* 2002;23:540–551.
6. Plosker GL, Mc Tavis D. Intranasal salmon calcitonin: a review of its pharmacological properties and role in the management of postmenopausal osteoporosis. *Drugs Aging* 1996;8:378–400.
7. Silverman SL, Azria M. The analgesic role of calcitonin following osteoporotic fracture. *Osteoporosis Int* 2002;13:858–867.
8. Lyritis GP, Paspati I, Karachalios T, et al. Pain relief from nasal salmon calcitonin in osteoporotic vertebral crush fractures. A double-blind, placebo-controlled clinical study. *Acta Orthop Scand* 1997;68(Suppl 275):112–114.
9. Stepan JJ, Alenfeld F, Boivin G, Feyen JHM, Lakatos P. Mechanism of action of antiresorptive therapies of postmenopausal osteoporosis. *Endocrine Regulation*

2003;37:227–240.

10. Štěpán JJ, Zikán V. Calcitonin loading test to assess the sustained efficacy of salmon calcitonin. *Osteoporosis Int* 2002;13(Suppl 1):S54.
11. Knopp JA, Diner BM, Blitz M, Lyritis GP, Rowe BH. Calcitonin for treating acute pain of osteoporotic vertebral compression fractures: a systematic review of randomized, controlled trials. *Osteoporosis Int* 2005;16:1281–1290.
12. Body J-J. Calcitonin for the long-term prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. *Bone* 2002; 30(Suppl):75S–79S.
13. Muff R, Dambacher MA, Fischer JA. Formation of neutralizing antibodies during intranasal synthetic salmon calcitonin treatment of postmenopausal osteoporosis. *Osteoporosis Int* 1991;1:72–75.
14. Combe B, Cohen C, Aubin F. Equivalence of nasal spray and subcutaneous formulations of salmon calcitonin. *Calcif Tissue Int* 1997;61:10–15.
15. Gennari C, Chierichetti SM, Bigazzi S, et al. Comparative effects on bone mineral content of calcium plus salmon calcitonin given in two different regimens in postmenopausal osteoporosis. *Curr Ther Res* 1985;38:455–462.
16. Overgaard K, Hansen MA, Jensen SB, Christiansen C. Effect of salmon calcitonin given intranasally on bone mass and fracture rates in established osteoporosis: a dose-response study. *BMJ* 1992;305:556–61.
17. Hizmetli S, Elden H, Kaptanoglu E, Nacitarhan V, Kocagil S. The effect of different doses of calcitonin on bone mineral density and fracture risk in postmenopausal osteoporosis. *Int J Clin Pract* 1998;52:453–5.

Raloxifen

ATC skupina G03XC01

Raloxifen je jediným představitelem druhé generace selektivních modulátorů estrogenových receptorů (SERM) užívaným v klinické praxi. Raloxifen je syntetická nehormonální látka, která v závislosti na cílové tkáni exprimující estrogenové receptory (ER) působí jako jejich agonista (kost, regulace metabolismu lipoproteinů, játra), antagonist (prs) nebo je její efekt neutrální (endometrium) [1]. Mechanismus účinku raloxifenu na kostní tkáň spočívá v útlumu kostní resorpce jak nepřímou, prostřednictvím stimulace sekrece osteoprotegerinu v osteoblastech [2], tak přímo, prostřednictvím snížení produkce cytokinů aktivujících osteoklasty v kostním mikroprostředí [3].

Indikační skupina

Raloxifen je indikován pro léčbu a prevenci osteoporózy postmenopauzálních žen.

Účinnost na skelet

Raloxifen u postmenopauzálních žen s osteoporózou snižuje kostní remodelaci (4) na úroveň zdravých premenopauzálních žen [5]. Léčba raloxifenem vede ve srovnání s placebem k nárůstům BMD bederní páteře a kyčle i celotělového obsahu minerálu [6].

V randomizované kontrolované studii MORE (Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation) s postmenopauzálními ženami s osteoporózou (n = 7 705, průměrný věk 67 let) byl zkoumán vliv raloxifenu v registrované dávce 60 mg/d na výskyt zlomenin obratlových těl. Po 3 letech léčby raloxifen snižoval riziko první zlomeniny obratle o 55 % (RR 0,45; 95% CI 0,29, 0,71) u žen s denzitometricky diagnostikovanou osteoporózou a o 30 % (RR 0,7; 95% CI 0,56, 0,86) u žen s nízkým množstvím kostní hmoty a prevalentní zlomeninou obratlového těla [7]. Tento účinek byl soustavný i ve čtvrtém roce léčby: příslušná snížení relativního rizika zlomenin ve srovnání s placebem činila 50 % (RR 0,50; 95% CI 0,26, 0,98) a 38 % (RR 0,62; 95% CI 0,41, 0,96) [8]. K separaci křivek kumulativní incidence zlomenin obratlů pro raloxifen 60 mg/d a placebo dochází v celé populaci studie MORE po šesti měsících léčby (RR 0,10; 95% CI 0,01, 0,63) [9].

Výskyt nevertebrálních zlomenin ve studii MORE byl

nízký a riziko nevertebrálních bylo v celém souboru studie MORE sníženo nevýznamně (RR 0,9; 95% CI 0,8, 1,1) [4]. Dodatečná analýza u homogenní skupiny pacientek ve významně vyšším riziku (614 pacientek s těžkou prevalentní zlomeninou obratle na počátku sledování, s více než dvojnásobnou incidencí nevertebrálních zlomenin) prokázala, že tříletá léčba raloxifenem snížila ve srovnání s placebem riziko nevertebrálních zlomenin o 47 % (RR 0,53; 95% CI 0,29, 0,99) [10]. Vliv raloxifenu na riziko zlomeniny proximálního femuru nebyl prokázán.

V čtyřleté extenzi studie MORE (Continuing Outcomes Relevant to Evista, studie CORE) byl jako vedlejší cíl sledován i výskyt nevertebrálních zlomenin. U stejné skupiny pacientek, u nichž byla prokázána redukce rizika nevertebrálních zlomenin po tříleté léčbě, vedla i osmiletá léčba raloxifenem k významnému snížení jejich výskytu (RR 0,64; 95% CI 0,44, 0,92) [11].

Metaanalýza dat z randomizovaných klinických studií, v nichž byl sledován vliv raloxifenu na výskyt zlomenin, svědčí pro konzistentní snížení rizika zlomenin obratlů u postmenopauzálních žen s osteoporózou a osteopenií [12].

Doba podávání

Léčba by měla být dlouhodobá. Soustavná účinnost ve smyslu snížení rizika zlomenin je prokázána po 4 letech.

Vedlejší a nežádoucí účinky

Ve srovnání s placebem raloxifen u postmenopauzálních pacientek s osteoporózou významně a setrvale snižuje riziko invazivního karcinomu prsu. Snížení relativního rizika činí 66 % (RR 0,34; 95% CI 0,22, 0,50) na konci osmileté léčby [13,14] a je ekvivalentní snížení rizika při použití tamoxifenu [15].

Dalším extraskeletálním účinkem raloxifenu je významné snížení biochemických faktorů kardiovaskulárního rizika: celkového cholesterolu a v jeho rámci LDL-cholesterolu, lipoproteinu B, homocysteinu, TNF- α a sérového fibrinogenu [16].

Nejčastějším nežádoucím vedlejším účinkem léčby jsou návaly horka, které u pacientek s osteoporózou v rámci studie MORE vedly k přerušení léčby v 0,7 % případů (0,1 % v placebové skupině). Rozdíl ve výskytu křečí v dolních končetinách mezi raloxifenem a placebem byl 3,3 %. Vzácným, ale závažným nežádoucím účinkem vyskytujícím se častěji u pacientek léčených raloxifenem je zvýšené riziko žilního tromboembolizmu (výskyt 1,2 % proti 0,7 % v placebové skupině; RR 1,86 po čtyřleté léčbě) (8).

Léčba raloxifenem nevede ke stimulaci endometria. Užívání raloxifenu není spojeno se zvýšeným rizikem vaginálního krvácení, endometriální hyperplázie a endometriálního karcinomu [17], výskyt ovariálních karcinomů je při užívání raloxifenu numericky snížen ve srovnání s placebem (RR 0,50; 95% CI 0,19, 1,35) [18]. Aplikace raloxifenu postmenopauzálním ženám snižuje velikost děložních leiomyomů [19].

Souhrn

Cílovou skupinou pro léčbu raloxifenem jsou především ženy s osteoporózou v šestém a sedmém deceniu. U těchto pacientek raloxifen nabízí relativně nejvyšší účinnost ve

smyslu snížení rizika zlomenin. Jeho užití v této kategorii pacientek je navíc podpořeno výhodným farmakoekonomickým profilem, podmíněným i pozitivním ovlivněním rizika karcinomu prsu [20].

- Riggs BL, Hartmann LC. Selective estrogen-receptor modulators-mechanisms of action and application to clinical practice. *N Engl J Med* 2003;348:618–629.
- Viereck V, Gründker K, Blaschke S, et al. Raloxifene concurrently stimulates osteoprotegerin and inhibits interleukin-6 production by human trabecular osteoblasts. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:4206–4213.
- Gianna W, Ricci A, Gazzaniga P, et al. Raloxifene modulates interleukin-6 and tumor necrosis factor- α synthesis in vivo: results from a pilot clinical study. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:6097–6099.
- Ettinger B, Black D, Mitlak BH, et al. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene. *JAMA* 1999; 282:637–645.
- Štěpán J, Michalská D, Zikán V, Vokrouhlická J. Biochemical markers of type I collagen synthesis and degradation in monitoring osteoporosis treatment with raloxifene or alendronate. *J Bone Miner Res* 2002;17(Suppl 1):S233.
- Cranney A, Tugwell P, Krolicki N, et al. Meta-analysis of raloxifene for the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. *Endocr Rev* 2002;23: 524–528.
- Lufkin EG, Wong M, Deal C. The role of selective estrogen receptor modulators in the prevention and treatment of osteoporosis. *Rheum Dis Clin North Am* 2001; 1:163–185.
- Delmas PD, Ensrud K, Adachi JD, et al. Efficacy of raloxifene on vertebral fracture risk reduction in postmenopausal women with osteoporosis: four-year results from a randomized clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:3609–3617.
- Qu Y, Stock JL, Wong M, Thiebaud D. Raloxifene therapy decreases the risk of new clinical vertebral fractures at 6 months. *Bone* 2005; 36(Suppl 2): S435.
- Delmas PD, Genant HK, Crans GC, et al. Severity of prevalent fractures and the risk of subsequent vertebral and nonvertebral fractures: results from the MORE trial. *Bone* 2003;33:522–532.
- Siris ES, Harris ST, Eastell R, et al. Skeletal effects of raloxifene after 8 years: results from the Continuing Outcomes Relevant to Evista (CORE) Study. *J Bone Miner Res* 2005;20:1514–1524.
- Seeman E, Crans GG, Diez-Perez A, Pinette KV, Delmas PD. Anti-vertebral fracture efficacy of raloxifene: a meta-analysis. *Osteoporos Int* 2006;17:313–316.
- Cauley JA, Norton L, Lippman ME, et al. Continued breast cancer risk reduction in postmenopausal women treated with raloxifene: 4-year results from the MORE trial. *Breast Cancer Res Treatment* 2001;65:125–134.
- Martino S, Cauley JA, Barrett-Connor E, et al. Continuing Outcomes Relevant to Evista: Breast cancer incidence in postmenopausal osteoporotic women in a randomized trial of raloxifene. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:1751–1761.
- Vogel VG, Costantino JP, Wickerham DL, et al. Effects of tamoxifen vs raloxifene on the risk of developing invasive breast cancer and other disease outcomes. The NSABP Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) P-2 Trial. *JAMA* 2006;295:2727–2741.
- Johnston CC, Bjarnason NH, Cohen FJ, et al. Long-term effects of raloxifene on bone mineral density, bone turnover, and serum lipid levels in early postmenopausal women: three year data from 2 randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *Arch Intern Med* 2000;160:3444–3450.
- Jolly EE. Prevention of osteoporosis and uterine effects in postmenopausal women taking raloxifene for 5 years. *Menopause* 2003;10: 337–346.
- Neven P, Goldstein SR, Ciaccia AV, et al. The effect of raloxifene on the incidence of ovarian cancer in postmenopausal women. *Gynecologic Oncology* 2002;85: 388–390.
- Palomba S, Sammartino A, Di Carlo C, et al. Effects of raloxifene treatment on uterine leiomyomas in postmenopausal women. *Fertil Steril* 2001;76: 38–43.
- Borgström F, Johnell O, Jönsson B, et al. Cost effectiveness of raloxifene: an economic evaluation in a UK setting. *Calcified Tissue Int* 2003;72(Suppl):S403.

Teriparatid

ATC skupina H05AA02

Teriparatid (TPTD) je označen pro aminoterminální sekvenci 34 aminokyselin molekuly lidského parathormonu získanou rekombinantní technologií (rhPTH/1-34/). Tato sekvence je zodpovědná za biologickou účinnost kompletní molekuly lidského parathormonu čítající 84 aminokyselin. Na rozdíl od kontinuální hypersekrece parathormonu, která vede k destrukci kosti, intermitentní aplikace teriparatidu preferenčně stimuluje osteoblastickou kostní novotvorbu. Ta není vázána pouze na remodelační jednotky, dochází k ní i na klidových kostních površích [1] což je předpokladem mohutného anabolického účinku na kost [2].

Indikační skupina

Teriparatid je indikován pro léčbu prokázané osteoporózy u postmenopauzálních žen.

V České republice může být TPTD předepsán po schválení Indikační komisí u prokázané postmenopauzální osteoporózy:

- po selhání minimálně dvouleté antikatabolické léčby u pacientů s BMD (T skóre) krčku femuru nebo celkového proximálního femuru $\leq -2,8$ SD,
- s vícečetnými (≥ 2) zlomeninami obratlových těl u pacientů s BMD (T skóre) krčku femuru nebo celkového proximálního femuru $\leq -3,0$ SD.

Účinnost na skelet

Po zahájení léčby TPTD dochází k rychlému a výraznému vzestupu PINP, markeru kostní novotvorby (po 1 měsíci o 113 % nad vstupní úroveň), vrcholu je dosaženo po 6 měsících léčby (251 % nad úroveň vstupních hodnot). Vzestup markeru kostní resorpce (NTx) je podstatně menší (o 58 % nad úroveň vstupních hodnot, významný pouze po 3 měsících léčby) a opožděný za vzestupem markeru kostní novotvorby [3].

Ve srovnání s placebem TPTD v dávce 20 μ g denně zvyšuje BMD bederní páteře o 9 % a krčku femuru o 3 % po tříleté léčbě, zvýšen je i celotělový obsah kostního minerálu [4]. V přímém srovnání s alendronátem dávka TPTD 40 μ g denně vedla k významnějším vzestupu BMD bederní páteře (12,2 % vs 5,6 %), obdobný vývoj byl pozorován i na krčku femuru [5].

Vývoj denzity kostního minerálu při léčbě TPTD podhodnocuje jeho skutečný anabolický efekt na kostní hmotu neboť stupeň mineralizace rychle tvořené nové kosti je relativně nižší [6]. Pro posouzení účinnosti TPTD na úrovni kostní tkáně je vhodnější přímá histomorfometrická analýza vzorků kostní hmoty získaných biopsií. Nárůst objemu kostních trámčů o 70 % při aplikaci vyšší dávky TPTD byl popsán již v roce 1980 [2]. Osmnáctiměsíční léčba teriparatidem významně zvyšuje objem trámčité kosti (TPTD +14 %; placebo, -24 %; $p = 0,001$), denzitu konektivity trámčů (TPTD +19 %; placebo, -14 %; $p = 0,034$) a tloušťku kortikální kosti (TPTD +22 %; placebo, +3 %; $p = 0,012$). TPTD příznivě ovlivňuje index strukturálního modelu (SMI), popisující biomechanické charakteristiky průřezu kostních trámčů (TPTD -12 %; placebo +7 %; $p = 0,012$) (7). Teriparatid zvyšuje tloušťku kortikální kosti krčku femuru, zlepšuje geometrické parametry jeho pevnosti a zvyšuje jeho stabilitu [8].

Vliv TPTD na zlomeniny byl zkoumán u 1 637 postmenopauzálních žen s prodělanou zlomeninou obratle v rámci studie Fracture Prevention Trial (FPT). Průměrná doba sledování byla 21 měsíců. Výskyt nových zlomenin obratlů byl 14 % v placebové skupině a 5 % ve skupině užívající 20 μ g denně; relativní riziko bylo při léčbě sníženo o 65 % (RR 0,35; 95% CI 0,22–0,55).

I přes nízký výskyt nevertebrálních zlomenin (6 % v placebové skupině) bylo při léčbě teriparatidem 20 μ g denně riziko tohoto typu fraktur sníženo o 53 % (RR, 0,47; 95%CI, 0,25–0,88). Výskyt zlomenin proximálního femuru byl příliš nízký ($n = 4$ ve skupině s placebem, $n = 1$ ve skupině

s TPTD 20 µg), aby mohlo být dosaženo statistické významnosti [4].

Incidence nevertebrálních zlomenin byla významně snížena při užívání TPTD (4,1 %) ve srovnání s alendronátem (13,7 %) ($p = 0,042$) [5].

Po ukončení studie FPT byly pacientky dále sledovány v rámci observační studie. Během 18 měsíců tohoto sledování bylo pozorováno významné snížení výskytu zlomenin obratlových těl u pacientek původně léčených TPTD 20 µg denně nežli u pacientek z původní placebové skupiny (RR, 0,59; 95% CI 0,42–0,85) [9]. Vliv na snížení výskytu nevertebrálních zlomenin přetrvával až 30 měsíců po ukončení léčby. Riziko nevertebrální zlomeniny u pacientek randomizovaných k léčbě TPTD 20 µg denně bylo po 50 měsících sledování (20 měsíců léčba, 30 měsíců observační fáze) významně sníženo (RR 0,62; 95% CI 0,41–0,93; $p = 0,022$) [10].

Vliv na bolest zad

Pacientky užívající teriparatid mají ve srovnání s placebem, alendronátem či hormonální substituční léčbou nižší výskyt nové nebo zhoršené bolesti zad (RR 0,66; 95% CI 0,55–0,80), vč. středně těžké a těžké bolesti zad (RR 0,60; 95% CI, 0,48–0,75) resp. těžké bolesti zad (RR 0,44; 95% CI 0,28–0,68) [11].

Užití teriparatidu v kontextu předchozí, současné a navazující léčby osteoporózy

Předchozí léčba alendronátem oddaluje anabolickou odpověď skeletu na aplikaci TPTD (12). Současná aplikace alendronátu a TPTD má menší vliv na plošnou i volumetrickou BMD než samostatná aplikace TPTD [13,14]. Přidání raloxifenu k TPTD potlačí vzestup kostní resorpce, zatímco kostní novotvorba není ovlivněna [15]. Navazující antikatabolická léčba dokáže zabránit poklesu BMD, k němuž po ukončení léčby TPTD dochází [9].

Dávkování a doba podávání

Teriparatid je aplikován denně v podkožní injekci obsahující 20 µg účinné látky speciálním injektorem. Trvání léčby je pevně stanoveno na 18 měsíců.

Vedlejší účinky

V rámci FPT se celkový výskyt nežádoucích příhod nelišil mezi skupinami užívajícími placebo a TPTD 20 µg. Výskyt nežádoucích příhod vyžadujících léčbu byl ve skupině užívající TPTD 20 µg významně nižší ($p = 0,047$) než ve skupině placebové. Ve skupině užívající TPTD 20 µg byl ve srovnání s placebem významně vyšší výskyt závratí (9 % vs. 6 %) a bolestí dolních končetin (3 % vs. 1 %). Přechodná hyperkalcémie se v registrované dávce 20 µg denně nevyskytovala. Přerušování z důvodů nežádoucích účinků se ne-

lišilo ve skupině užívající TPTD 20 µg (6,5 %) a placebo (5,9 %) [4].

Souhrn

Účinnost TPTD není ovlivněna hloubkou poklesu BMD, počtem a tíží prevalentních zlomenin ani věkem [16,17]. Aplikace teriparatidu pacientkám ve vysokém riziku zlomenin snižuje riziko na úroveň rizika pacientek s relativně lehkými formami osteoporózy. Léčba teriparatidem je vhodná u pacientů, u nichž není dosavadní nebo předpokládaný efekt antikatabolické léčby postačující, a zvláště vhodná u pacientů s těžkými formami osteoporózy, ve vysokém riziku zlomenin.

- Lindsay R, Cosman F, Zhou H, et al. A novel tetracycline labeling schedule for longitudinal evaluation of the short-term effects of anabolic therapy with a single iliac crest bone biopsy: early actions of teriparatide. *J Bone Miner Res* 2006;21:366–373.
- Reeve J, Meunier PJ, Parsons JA, et al. Anabolic effect of human parathyroid hormone fragment on trabecular bone in involutional osteoporosis: a multicentre trial. *BMJ* 1980;280:1340–1344.
- McClung MR, San Martin J, Miller PD, et al. Opposite bone remodeling effects of teriparatide and alendronate in increasing bone mass. *Arch Intern Med* 2005;165:1762–1768.
- Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, et al. Effect of parathyroid hormone (1–34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2001;344:1434–1441.
- Body JJ, Gaich GA, Scheele WH, et al. A randomized doubleblind trial to compare the efficacy of teriparatide [recombinant human parathyroid hormone (1–34)] with alendronate in postmenopausal women with osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:4528–4535.
- Ott SM. Bone mineralization density. *Adv Osteopor Fract Management* 2003;2:48–54.
- Jiang Y, Zhao JJ, Mitlak BH, et al. Recombinant human parathyroid hormone (1–34) (teriparatide) improves both cortical and cancellous bone structure. *J Bone Min Res* 2003;18:1932–1941.
- Uusi-Rasi K, Semanick LM, Zanchetta JR, et al. Effects of teriparatide [rhPTH (1–34)] treatment on structural geometry of the proximal femur in elderly osteoporotic women. *Bone* 2005;36:948–958.
- Lindsay R, Scheele WH, Neer R, et al. Sustained vertebral fracture risk reduction after withdrawal of teriparatide [recombinant human parathyroid hormone (1–34)] in postmenopausal women with osteoporosis. *Arch Int Med* 2004;164:2024–2030.
- Prince R, Sipos A, Hossain A, et al. Sustained nonvertebral fragility fracture risk reduction after discontinuation of teriparatide treatment. *J Bone Miner Res* 2005;20:1507–1513.
- Nevitt MC, Chen P, Dore RK, et al. Reduced risk of back pain following teriparatide treatment: a meta-analysis. *Osteoporos Int* 2006;17:273–280.
- Etinger B, San Martin J, Crans G, Pavo I. Differential effects of teriparatide on BMD after treatment with raloxifene or alendronate. *J Bone Miner Res* 2004;19:745–751.
- Black DM, Greenspan SL, Ensrud KE, et al. The effects of parathyroid hormone and alendronate alone or in combination in postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2003;349:1207–1215.
- Kholsa S. Parathyroid hormone plus alendronate – a combination that does not add up. *N Engl J Med* 2003;349:1277–1279.
- Deal C, Omizo M, Schwartz EN, et al. Raloxifene in combination with teriparatide reduces teriparatide-induced stimulation of bone resorption but not formation in postmenopausal women with osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2004;19 (Suppl 1):S44.
- Marcus R, Wang O, Satterwhite J, Mitlak B. The skeletal response to teriparatide is largely independent of age, initial bone mineral density, and prevalent vertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *J Bone Min Res* 2003;18: 18–23.
- Boonen S, Marin F, Mellstrom D, et al. Safety and efficacy of teriparatide in elderly women with established osteoporosis: bone anabolic therapy from a geriatric perspective. *J Am Geriatr Soc* 2006;54:782–789.

Osteoporóza

Doporučený diagnostický a léčebný postup pro všeobecné praktické lékaře. 2006

Zpracovalo Centrum doporučených postupů pro praktické lékaře
Společnost všeobecného lékařství, U Hranic 16, 110 00 Praha 10

AUTOŘI:

J. BLAHOŠ¹, V. PALIČKA¹, S. BÝMA²

¹Společnost pro metabolická onemocnění skeletu ČLS JEP, ²Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP

OPONENTI:

P. DUNGL¹, V. DVOŘÁK², Z. HAMOUZ³, O. HERBER⁴,
I. KAREN⁴, K. PAVELKA⁵, V. VYSKOČIL⁶

¹Česká společnost pro ortopedii a traumatologii, ²Česká gynekologická a porodnická společnost ČLS JEP

³Sdružení praktických lékařů ČR, ⁴Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP,

⁵Česká revmatologická společnost ČLS JEP, ⁶Společnost pro metabolická onemocnění skeletu ČLS JEP

1. Úvod

Osteoporózou rozumíme progresivní systémové onemocnění skeletu charakterizované úbytkem anorganické i organické složky kosti, poruchou její mikrostruktury a zvýšenou lomivostí. Osteoporóza je nejčastějším metabolickým kostním onemocněním, které postihuje především ženy po menopauze a muže i ženy v pokročilých věkových kategoriích. Klinický význam osteoporózy spočívá především ve zlomeninách. Typickými osteoporotickými zlomeninami jsou zlomeniny obratlů, distálního předloktí (Collesova fraktura) a zlomenina proximální části stehenní kosti, která je klinicky nejzávažnější. Do jednoho roku po ní umírá až 20 % nemocných.

V roce 2000 bylo v České republice hospitalizováno se zlomenou proximální částí stehenní kosti téměř 12 000 žen a přes 4 000 mužů starších 50 let. Na komplikace zemřelo téměř 900 nemocných. Nemocní, kteří přežijí jeden rok po zlomenině proximálního femoru, jsou až ve 2/3 odkázáni na pomůcky a pomoc okolí a až polovina zůstává imobilizována nebo odkázána na ústavní péči.

Podle statistických údajů trpí osteoporózou 7–8 % obyvatelstva České republiky. Každá třetí žena utrpí v životě některou z osteoporotických zlomenin. Po 65. roce věku se jejich výskyt zvyšuje.

Osteoporóza je tedy epidemiologicky závažné onemocnění, které kromě utrpení nemocných má i důsledky sociální a ekonomické. Náklady na léčbu a doléčení zlomeniny proximálního femoru činí téměř 3 miliardy Kč ročně.

2. Patogeneze osteoporózy

Osteoporóza je důsledkem nerovnováhy kostní přestavby ve smyslu převažující resorpce nad novotvorbou. Důsledkem je pokles obsahu kostního minerálu i narušení organické kostní matrice. Dochází k úbytku kostní hmoty a ztrátě její kvality především v trabekulární kosti. Ztenčení kostních trámčů až jejich přerušení vede ke ztrátě mechanické

pevnosti kosti a ke zvýšenému riziku zlomenin. Na buněčné úrovni je kostní remodelace výsledkem aktivity osteoblastů, které tvoří kostní kolagen, do něhož se ukládají minerály, a osteoklastů, které kost odbourávají. Třetím druhem kostních buněk jsou osteocyty, spojené navzájem kanálky. Jde o osteoblasty zabudované do kosti. Fungují jako mechanosenzor. **Za predispoziční fyziologické faktory** pro vznik a rozvoj osteoporózy se považují:

- Věk nad 65 let.
- Období po menopauze.
- Pozdní menarche.
- Nulliparita.
- Etnický původ (kavkazské etnikum).

Silné rizikové faktory pro vznik a rozvoj osteoporózy jsou:

- Zlomeniny po nepřiměřeném malém úrazu v osobní anamnéze.
- Zlomeniny a jasné projevy osteoporózy v rodinné anamnéze (u matky).
- Hypogonadismus různého původu.
- BMI < 19 (kg/m²).
- Rizikové choroby (immobilizující choroby, laktázová nedostatečnost, zánětlivá střevní onemocnění, celiakie s malabsorpcí, mentální anorexie, Cushingův syndrom, tyreotoxikóza, onemocnění jater a ledvin, jakož i stavy po transplantacích těchto (i jiných) orgánů, hypercalciurie, osteogenesis imperfecta).
- Dále trvající léčba kortikoidy, antiepileptiky, nethiazidovými diuretiky, antikoagulancii, antihormony (sexuálními).

2.1. Podpůrné faktory životního stylu pro vznik a rozvoj osteoporózy

- Sedavý způsob života.
- Malá tělesná zátěž.
- Silné kouření.

- Nadměrná konzumace alkoholu.
 - Stresový způsob života (pravděpodobně).
- Bezprostřední příčinou osteoporotických zlomenin** jsou pády:

- U starších nemocných s oslabenou svalovou silou a orientací, revmatická onemocnění.
 - Při poruchách zraku, špatném osvětlení.
 - Při léčbě sedativy, antihypertoniky, požití alkoholu.
 - Při nevhodných podlahách a obuvi.
 - V zimním období.
- Asi 30 % osob starších 65 let upadne jedenkrát za rok, 6 % si zlomí předloktí a 1 % utrpí zlomeninu proximálního femoru.

2.2. Klinické příznaky osteoporózy

Pacient nemusí mít při osteoporóze žádné obtíže (osteoporóza jako „tichý zloděj“) a přichází až se zlomeninou. Při rozvinuté chorobě však pacienti udávají bolest, nejčastěji v zádech a dlouhých kostech. Bolesti však nejsou patognomonické.

3. Diagnóza osteoporózy

3.1. Klinická: přítomnost rizikových faktorů

Objektivně snížená výška (proti údajům z dřívějšíka je nezbytné měřit tělesnou výšku i při kontrolách). Deformity páteře (kyfóza). Ke klinickému vyšetření patří vyšetření gynekologické a mammografie a vyšetření endokrinologické.

3.2. Zobrazovací a morfometrické metody

- Rtg Th a L páteře v AP a boční projekci.
- Osteodenzitometrie jako základní vyšetření, zjišťující množství kostního minerálu (BMD – Bone mineral density).

Z dostupných měřících technik je možno použít především:

- Dvouenergiíovou kostní absorpciometrii (DXA), která stanoví množství kostního minerálu obvykle v oblasti bederní páteře (doporučenými místy měření jsou bederní obratle L1, L2 a L3, resp. L4 a jejich průměr, u osob vyššího věku a u osob s deformitami a nemocněními páteře je preferovaným místem proximální oblast femoru). Je možno měřit i jiná místa skeletu, např. distální předloktí. Při této metodě je radiační zátěž velmi nízká, asi 20krát nižší než při běžném snímku plic.
- Ultrazvukovou techniku, která měří zeslabení široko pásmového ultrazvukového paprsku při průchodu trámčitou kostí a změnu jeho rychlosti. Tato technika vypovídá nejen o obsahu kostního minerálu, nýbrž i některých funkčních vlastnostech kosti.
- Počítačovou tomografii se speciálním softwarovým vybavením.
- Jednoenergiíovou kostní absorpciometrii, periferní dvouenergiíovou kostní absorpciometrii, klasickou rtg metodu a další.

Diagnostický závěr je v současné době založen na srovnání změřené kostní denzity s maximálním obsahem kostního minerálu v mladém věku. Odchylka od této hodnoty, vyjádřená v počtu standardních deviací a označována jako T skóre, je základním diagnostickým kritériem. Zdravé osoby mají T skóre vyšší než -1 (optimálně nulové). Hodnoty

T skóre v pásmu od $-1,0$ do $-2,5$ jsou označovány jako osteopenie, hodnoty nižší než $-2,5$ jako osteoporóza. U dětí a mladistvých a u osob starších 70 let je vhodnějším diagnostickým kritériem hodnota Z skóre, která udává počet standardních odchylek od průměrné hodnoty osob stejného věku a pohlaví. Hodnota T skóre (resp. Z skóre ve vybraných věkových skupinách) je základním diagnostickým kritériem, nevypovídá však o dynamice procesu. Při současné přesnosti měření u přístrojů typu DXA je možno signifikantní změnu obsahu kostního minerálu zaznamenat obvykle nejdříve v ročních odstupech.

3.3. Laboratorní

- Základní (S – Ca, U – Ca/24 hod., S – P, U – P/24 hod., U – kreatinin, „jaterní“ testy, lipidy, glykemie, Na, K, Cl, albumin, ev. elfo bílkovin).
- Markery kostní přestavby, a to osteoresorpce a osteoformace. Jde o důležitá vyšetření ukazující aktivitu kostní přestavby, ale i účinek léčby případně compliance pacienta.
- Markery osteoresorpce (aktivity osteoklastů) – měří se nejlépe vyšetřením fragmentů kolagenu, tzv. telopeptidů označované jako pyridinoliny a deoxypyridinoliny, (které jsou specifičtější). Stanoví se v moči. Dnes se nejčastěji používá vyšetření N-telopeptidu (sérový NTx).
- Markery osteoformace (aktivity osteoblastů). Klasickým ukazatelem je aktivita alkalické fosfatázy, resp. jejího kostního izoenzymu. Dnes se nejčastěji používá stanovení osteokalcinu, což je nekolagenní protein.

Oba markery se stanoví v séru. Je ovšem nutno upozornit, že uvedená laboratorní vyšetření nejsou specifická výhradně pro osteoporózu.

3.4. Posouzení rizika zlomenin

Na základě hodnocení BMD, markerů a rizikových faktorů se uzavírá, že:

- dvojnásobně zvýšené riziko zlomenin je při úbytku BMD o jedno T skóre nebo jedno Z skóre a při abnormálně zvýšených markerech osteoresorpce.
- trojnásobně zvýšené riziko je v přítomnosti dvou silných rizikových faktorů.
- čtyřnásobně zvýšené je při T nebo Z skóre nižší než $-2,5$ a osteoporotická zlomenina v anamnéze.
- vícenásobně při kombinaci rizik.

4. Léčba osteoporózy

Cílem léčby je útlum kostní resorpce a podpora kostní tvorby, prevence pádů, zmenšení bolesti a zvětšení pohyblivosti.

4.1. Současný stav terapie

Základem terapeutických postupů osteoporózy je úprava životního stylu s dostatkem pohybu a přiměřená životospráva. Bez dostatku vápníku a vitamínu D nelze spoléhat na léčebný efekt prakticky žádné medikamentózní terapie a aktivní spoluúčast pacienta je nezbytná. Ve většině případů se neobejdeme bez další suplementace kalcia. Obvyklou terapeutickou dávkou je 500 až 1 000 mg kalcia, obvykle ve formě kalcium karbonátu. Vitamin D je stále považován za „vhodný doplněk terapie“. Poslední údaje poukazují na překvapivě nízkou saturaci vitamínem D i u mladých lidí. Lze

soudit, že i v české populaci bude nedostatek vitamínu D, a to především u osob starších věkových skupin, které jsou osteoporózou ohroženy nejvíce. U nich je doplňování vitamínu D naprostou nezbytností. S věkem pokračující snížená schopnost střevní sliznice resorbovat vitamín D ze stravy pak nedotčený příjem tohoto vitamínu ještě potence s následným poklesem resorpce kalcia, hraniční hypokalcémií a vznikem mírné sekundární hyperparatyreózy s následně zvýšenou kostní resorpcí. PTH stimuluje renální 1α -hydroxylázu, která zvyšuje konverzi 25-dihydroxyvitamínu D3 na 1,25-dihydroxyvitamín D3, který následně stimuluje expresi genů ovlivňujících kalciovou homeostázu v cílových tkáních aktivací receptoru pro vitamín D. Důležitou složkou základní léčby je i pohybová aktivita, přiměřená stavu a věku pacienta.

K základní terapii osteoporózy v současné době můžeme dnes počítat především anti-resorpční léky, tedy léky, které tlumí vznik, dozrávání a aktivitu osteoklastů a zvyšují jejich apoptózu. Léky osteoanabolické, které zvyšují novotvorbu kostní tkáně, jsou zatím v submisivním postavení. Byly mezi ně řazeny především fluoridy a látky typu anabolonu. Rozsáhlé studie posledních let prokázaly, že fluoridy v terapeutických dávkách sice výrazně zvyšují kostní densitu a vedou k nárůstu kostní hmoty, ale vlivem nedostatečné kvality kostní hmoty a změnou mikroarchitektury kosti nesnižují riziko fraktur. V současné době se tedy až na výjimky v terapii osteoporózy nepoužívají. Superanabolon má své místo především v terapii senilní osteoporózy. Jeho užití je však poměrně vzácné a vždy krátkodobé a především u mužů spojené s nutností posouzení rizika nežádoucích účinků, zvláště hypertrofie nebo karcinomu prostaty. Z anti-resorpčních léků je třeba jmenovat přinejmenším čtyři skupiny.

4.1.1. Hormonální substituční terapie

Substituce estrogenů je logickým terapeutickým zásahem u postmenopauzální osteoporózy, jejímž hlavním důvodem je právě deficit tvorby estrogenních hormonů. Je nepochybně velmi účelnou prevencí vzniku a rozvoje osteoporózy a při dominujících menopauzálních příznacích i vhodnou léčbou. Kvalitních studií, které by vyhověly nárokům EBM, je málo, jistě i pro velmi rozsáhlé spektrum přípravků a poměrně malou compliance pacientek. Výsledky studie WHI (World Health Initiative) zpochybnila bezpečnost této léčby, je však třeba objektivně konstatovat, že přípravky hodnocené touto studií se na českém trhu příliš nepoužívají. Dle EBM snižuje hormonální terapie relativní riziko fraktur obratlů na 0,66 (0,31–1,07) a non-vertebrálních fraktur na 0,89 (0,71–1,08). Velký rozptyl hodnot podporuje výše uvedená fakta. Hormonální substituční léčbu předepisuje zpravidla gynekolog, který také nemocné sleduje a provádí příslušná vyšetření (mammografie, ev. probatorní kyretáž s endometriální biopsií).

4.1.2. Selektivní modulátory estrogenních receptorů (SERM)

Selektivní modulátory receptorů pro estrogeny zajišťují pozitivní účinek na kostní tkáň (a rovněž na jiné tkáně, především kardiovaskulární a na tkáň prsu) při absenci negativních vlivů na děložní sliznici a další orgány. Zvyšují kost-

ní denzitu tím, že inhibují osteoresorpci a pravděpodobně současně zlepšují kvalitu kosti, čímž lze vysvětlit jejich velmi dobrý efekt na snížení relativního rizika fraktur – 0,60 (0,50–0,70) pro páteř a 0,91 (0,79–1,06) pro non-vertebrální fraktury. Vliv na osteoklasty je pravděpodobně zprostředkovan cestou interleukinu-6 (IL-6) a tumor nekrotizujícího faktoru (TNF α). Kontraindikací je onemocnění žil (i v anamnéze). K lékům typu SERM patří např. tamoxifen a v osteologii především raloxifen.

4.1.3. Bisfosfonáty

Bisfosfonáty, chemické sloučeniny se základní strukturální vazbou blízkou fyziologickému pyrofosfátu, jsou v současné době nejpoužívanějšími a neúčinnějšími antiresorpčními léky. Relativní riziko vertebrálních fraktur pro alendronát je 0,52 a pro risedronát 0,64, RR pro non-vertebrální fraktury 0,51, resp. 0,73. Původní údaje o inhibici aktivity osteoklastů a jejich následné apoptóze, vyvolané po vazbě bisfosfonátu na kostní minerál a adhezi osteoklastů, bylo nutno – pokud jde o mechanismus účinku – mnohonásobně rozšířit. Dnes je zřejmé, že také blokují dozrávání prekursorů osteoklastů, jejich aktivaci i aktivitu a přežívání. Nitrobenččně zasahují do intracelulární syntézy cholesterolu blokací farnesylpyrofosfátsyntázy s následnou poruchou prenylace proteinů a apoptózou osteoklastů. Zřejmě ale současně zlepšují i mikroarchitekturu kostní tkáně.

4.1.4. Kalcitonin

Kalcitonin, v současné době prakticky výhradně rekombinantní kalcitonin, je klasickým lékem. Má výrazně pozitivní účinnost na zvýšení kostní denzity a zvýšení kvality kosti. Výhodou jsou jeho nazální podávání a prakticky žádné nežádoucí účinky. Váže se na specifické receptory na povrchu osteoklastů a snižuje jejich aktivitu. Zvyšuje kostní denzitu především v obratlích a snižuje riziko fraktur. Podle studií EBM snižuje relativní riziko fraktur obratlů na 0,79 (0,62–1,00), u non-vertebrálních fraktur na 0,80 (0,59–1,09). Běžně akceptovanou dávkou je 200 mj. denně.

4.2. Zdokonalení dosavadních léčebných prostředků a postupů

Všechny typy terapeutických agens prožívají kontinuální vývoj. V hormonální terapii lze pozorovat trend k nízkodávkovým režimům estrogenů a hledání možnosti nejmenších negativních účinků a zvýšení compliance.

Selektivní modulátory estrogenních receptorů: rozsah přípravků se jistě v dohledné době zvýší a mimo dostupného a velmi účinného raloxifenu se asi objeví i další poněkud účinnější přípravky.

U bisfosfonátů pokračuje nejen hledání účinnější „molekuly“, která by opět posunula terapeutický efekt, ale i vhodnějších dávkovacích cest a schémat. Změna dávkovacího schématu z každodenní aplikace na týdenní formu snížila nežádoucí účinky, zlepšila účinnost léčby a zvýšila compliance pacientů. Vzhledem k tomu, že střevní absorpce bisfosfonátů při perorálním podání je menší než 1 % přijaté dávky a že většina nežádoucích účinků léčby je spojena s poškozením GIT, hledají se cesty parenterálního podání. Zoledronát (dosud neúčinnější) či ibandronát, které se dostávají do klinického použití i u nás, mají slibné výsledky

a možnost podávání v delších časových intervalech (1x měsíčně).

4.3. Nové přípravky s anabolickými terapeutickými účinky

Jak bylo uvedeno výše, rozhodující většina dosud používaných terapeutických postupů blokuje, resp. snižuje kostní resorpci. Nové přípravky, které se objevují na českém trhu, působí anabolicky na kost a její metabolismus.

Prvním z nich je stroncium ranelát. Je dlouhodobě známo, že stroncium ovlivňuje kostní buňky a metabolismus kostní tkáně in vitro i in vivo. Nízké dávky stroncia inhibují kostní resorpci a stimulují kostní tvorbu. Sloučenina stroncia s kyselinou ranelovou stimuluje replikaci osteoblastů a současně inhibuje diferenciaci a resorpční aktivitu osteoklastů. Parathormon může mít za určitých podmínek anabolický účinek na kost. Analog lidského parathormonu, respektive části jeho molekuly, podávaný v každodenní injekční aplikaci, zvyšuje kostní minerální denzitu. Velká, placebem kontrovaná studie prokázala vzestup kostní denzity v bederní páteři (v závislosti na dávce) během 21 měsíců o 9,7–13,7 %, signifikantní vzestup byl prokázán i v proximálním femuru (2,8–5,1 %). Denní podávání 1–34 N-terminálního fragmentu, zvaného teriparatid, má prokazatelné anabolické účinky na kostní tkáň. Nevýhodou přípravku je vysoká cena a nutnost denního parenterálního podávání. Jeho potenciální účinek je však vysoký a je vyhrazen pro léčbu pacientů, nereagujících na běžnou antiresorpční terapii (signifikantní pokles BMD při terapii, fraktury při terapii) a na limitovanou dobu (maximálně 18 měsíců). Po skončení terapie teriparatidem je nutno v léčbě pokračovat jiným přípravkem, obvykle antiresorpčně působícím bisfosfonátem.

4.4. Nové perspektivní léčebné postupy

Patří sem především počínající studie s antagonisty RANKL. Tento transmembránový protein, uvolňovaný z osteoblastů a stromálních buněk, stimuluje proliferaci, dozrávání a aktivaci osteoklastů. Po navázání na receptor na povrchu osteoklastu (RANK) je následný signál zprostředkovan nejméně pěti různými signálními kaskádami, které vedou až ke stimulaci transkripce nukleárního faktoru KappaB (NF – kB). Fyziologicky může být efekt RANKL blokovan jiným cytokinem, zvaným osteoprotegerin (OPG). Monoklonální protilátka (rekombinantní protein), která blokuje interakci RANKL – RANK, může být v budoucnu jedním z neúčinnějších antiresorpčních přípravků.

Se svolením převzato z postupů Společnosti všeobecného lékařství.

Literatura

- Albright F., Reifenstein E. C. The parathyroid glands and metabolic bone disease. Williams & Wilkins, Baltimore, 1948.
- Blahoš, J. Osteoporóza, 1. vydání, Praha, Galén, 1995, s. 172.
- Broulík, P. Osteoporóza, 1. Vydání, Praha: Maxdorf, 1999, s. 172.
- Hrba, J. Diagnostika a terapie osteoporózy. In Pavelka, K. a kol.: Pokroky v revmatologii. Alter Praha, 1996, s. 25–37.
- Kocián, J. Osteoporóza a osteomalacie. Triton, 1995.
- Palička, V. Návrh koncepce osteologických center a osteologických pracovišť. Osteologický Bull. 1996,1,p 62–64.
- Raisz, L. .G. Screening for osteoporosis. NEJM, 2005,353,164–217.
- Spůstová, V. a spol. Osteoporóza. Bratislava, SAP 1998.
- Štěpán, J. Osteoporóza v praxi, 1. Vydání, Praha, Triton, 1997, s.156.
- Štěpán, J., Bayer, M., Blahoš, J., Broulík, P., Doleček, R., Donát, J., Havelka, S., Kasalický, P., Kocián, J., Kutlík, Š., Palička, V., Trnavský, K., Wilczek, H.: Návrh systému péče o nemocné osteoporózou, Osteol. Bull. 1996, 1:35–39.
- Wilczek, H. Sedmdesát let a tři éry vitamínu D. čas.Lék.čes. 1994,133, p.558–561.

Osteocentrum Krajské nemocnice Pardubice

Osteocentrum Krajské nemocnice v Pardubicích vzniklo v r. 2003 jako samostatné oddělení.

Osteocentrum využívá celotělový denzitometr Lunar Prodigy s kompletním softwarovým vybavením (oblast krčků, L páteř, předloktí, celotělové vyšetření, laterální scan IVA, ortopedický a dětský software).

V současné době pracují v Osteocentru celkem 4 lékaři:

MUDr. Tomáš Hála, vedoucí lékař – atestace z vnitřního lékařství a nástavbová atestace z geriatric, vědecká příprava (PhD.) v oblasti lékařské chemie a klinické biochemie. Absolvoval zahraniční stáže v Austrálii a Dánsku. Pracuje dále v Center for Clinical and Basic Research, CCBR Czech, jehož je spoluzakladatelem. Přednáší problematiku osteoporózy na Farmaceutické fakultě Karlovy univerzity v Hradci Králové v pregraduální výuce. MUDr. Petr Hoza – 2. atestace z ortopedie, MUDr. Rudolf Prix – 2. atestace z ortopedie a MUDr. Lucie Krejčí – 1. atestace z interního lékařství a nástavbová atestace z endokrinologie.

Od 1. 12. 2005 zahájila ve spolupráci s Dětským oddělením KN Pardubice též provoz Odborná ambulance dětské osteologie (doc. MUDr. Štěpán Kutílek, CSc. – 2. atestace z pediatrie, člen předsednictva International Task Force for Bone Densitometry in Children a ASBMR Pediatric Initiative, přednáškové aktivity na Lékařské fakultě Karlovy univerzity v Hradci Králové a na Fakultě zdravotnických studií Univerzity Pardubice).

Zaměření pracoviště:

Pracoviště je zaměřeno na celé spektrum metabolických osteopatií. Hlavním těžištěm práce Osteocentra je diagnostika a léčba postmenopauzální osteoporózy a sekundární osteoporózy.

Databáze pacientů obsahuje pacienty obojího pohlaví dospělého i dětského věku. Měření provádějí celkem 2 sestry certifikované firmou Synarc a Bioimaging pro nejvyšší kvalitu provádění denzitometrických měření. V Osteocentru jsou také indikováni pacienti s kompresivními zlomeninami k vertebroplastice a kyfoplastice. Operaci provádějí MUDr. Prix a MUDr. Hoza. Ročně je provedeno v Osteocentru přes 11 tisíc vyšetření.

Pacienti jsou před vyšetřením informováni o povaze vyšetřovacích metod, vyplní detailní dotazník týkající se rizi-

kových faktorů i dosavadní medikamentózní léčby.

V oblasti laboratorních vyšetření spolupracuje Osteocentrum s Oddělením klinické biochemie KN Pardubice, v oblasti zobrazovacích metod s Oddělením klinické radiodiagnostiky KN Pardubice a Oddělením nukleární medicíny Nemocnice Chrudim. K dispozici jsou následující biochemická vyšetření:

Sérum: Ca, Ca²⁺, P, Mg, ALP včetně kostní izoformy, TRACP, osteokalcin, parathormon, 25-OH-D-vitamín a CTx.

Moč: kompletní mineralogram.

Osteocentrum velice úzce spolupracuje s následujícími klinikami a odděleními KN Pardubice: Interní klinikou, Chirurgickou klinikou (ortopedické, traumatologické a neurochirurgické oddělení), Dětským oddělením, Rehabilitačním oddělením, Neurologickým oddělením, Hemato-onkologickým oddělením, Geriatrickým centrem a Nutričním týmem KN Pardubice. Osteocentrum vytvořilo projekt aktivního vyhledávání pacientů užívajících kortikosteroidy, kteří jsou tam následně dispenzarizováni.

Kromě pacientek s postmenopauzální osteoporózou má Osteocentrum v péči též mužské osteoporotické pacienty, pacienty revmatologické, a zajímavé soubory nemocných s m. Paget, s primární hyperparatyreózou a osteogenesis imperfecta.

Osteocentrum je rovněž zapojeno do několika mezinárodních klinických studií sledujících efekt léčby osteoporózy.

Odborná ambulance dětské osteologie se věnuje zvláště problematice sekundární osteoporózy v období dětství a dospívání, otázkám správné suplementace dětské populace vitamínem D a kalcium, prevenci a léčbě křivice, problematice hyper- a hypokalcemických stavů, vyšetřováním dětí s recidivujícími frakturami.

Cílem celého zdravotnického týmu je kvalitní péče poskytnutá v souladu s nejmodernějšími poznatky soudobé medicíny.

MUDr. Tomáš Hála
vedoucí lékař

Centrum pro metabolická onemocnění skeletu –

Osteocentrum

Krajská nemocnice Pardubice

Fakulta zdravotnických studií, Univerzita Pardubice

Pracovní den ve Zlíně

V sobotu 22. 10. 2006 proběhl pracovní den SMOS, kterého se ujal z pověření výboru SMOS MUDr. Novosad a firma MEDIECOS Zlín, ve spolupráci s agenturou BPP.

Samotní organizátoři, spojení s velmi úspěšným kongresem ve Zlíně předcházejícího roku, udrželi vysokou lafku kongresů a akcí, které pořádají.

V diskusi o dni a čase konání bylo rozhodnuto o sobotním termínu jako nejvhodnějším pro osteology z terénu s vědomím, že konání akcí v pracovních dnech může být především pro privátní ambulance problémem.

Pro místo byla vybrána Bařova vila, která poskytla pro tuto akci velmi příjemné komorní prostory.

Účastníky, kterých bylo přes 40 a byli v naprosté většině z moravských pracovišť, přivítal na úvod organizátor MUDr. Pavel Novosad, za výbor SMOS pak MUDr. Petr Kasalický.

Úvodní přednáška prof. Kazdy o nutrici a jejím vlivu na metabolické osteopatie byla pro účastníky zajímavým souhrnem stavu problematiky.

Dále den pokračoval představením projektu Osteologické akademie Zlín (OAZ), který rozhodně nemá malé ambice. Získání ing. Jeteliny po letech strávených v práci pro biotechnologický sektor v USA jako projekt manažera pro snahu o podrobnou analýzu osteologické problematiky v ČR s důrazem na praxi, legislativní a jiné vztahy je nepochybně pro tuto instituci a MEDIECOS významným krokem.

Nakolik se podaří velmi smělý projekt (který podpořilo i předsednictvo ČLS JEP) naplnit, ukáže čas.

Dále následovala část věnovaná velmi opomíjené problematice, biomechanice pohybu. Myslím, že pro mnoho účastníků byla přednáška doc. Janury něčím zcela novým, a je dobře, že se objevují na takových akcích nová témata. Po velmi dobře přivítaném bloku věnovaném rehabilitaci (na Osteologickém kongresu ve Zlíně v roce 2005) se opět

otevřela problematika, která bývá na osteologických akcích opomíjená.

V dalším bloku zástupkyně Biominu Cifer (dr. Oppenbergerová) představila Biomin H jako jednu z možností suplementace Ca pro pacienty. Z diskuze mezi účastníky poté vyplynulo, že tento preparát není příliš nutné představovat, protože řada pracovišť s ním má své letité zkušenosti.

Dále program pokračoval jako obvykle velmi obsáhlou přednáškou doc. Maříka, prakticky vyčerpávající problematiku dětské osteologie z pohledu ortopeda a vývojových poruch skeletu.

Na závěr otevřel dr. Kasalický otázku praktické aplikace VFA v klinické praxi. Toto téma otevřelo další diskusi, zejména o spolupráci radiologů a osteologů a návaznosti VFA na t.č. zlatý standard, klasický RTG páteře. Nadále v praxi zůstává nevyjasněné, kdo a jak by tato vyšetření měl hodnotit a kdy má být po VFA (která má řadu rysů screeningového vyšetření) proveden RTG. V závěru se všichni shodli, že by to měla být především záležitost mezioborové spolupráce (jak je v osteologii obecně potřebné), ideální je spolupráce radiologa cíleného na tuto problematiku a osteologa. Dalším problémem, který pravděpodobně bude tento problém v klinické praxi dlouho omezovat, je neexistence kódu pro toto vyšetření.

Závěrem lze říci, že tento pracovní den, který účastníci strávili diskuzí o některých specifických otázkách osteologie, byl velmi podnětný a velmi dobře zorganizovaný. I proto všichni účastníci s napětím očekávají Česko-slovenský osteologický kongres, který se bude konat v Luhačovicích v tomto roce a jehož organizací byl výborem SMOS rovněž pověřen MUDr. Novosad a agentura BPP.

MUDr. Petr Kasalický, CSc.

Ze světové literatury

World J Gastroenterol. 2006 Sep 21;12(35):5680–6.

Multifactorial analysis of risk factors for reduced bone mineral density in patients with Crohn's disease.

Bartram SA, Peaston RT, Rawlings DJ, Walshaw D, Francis RM, Thompson NP.

Cílem práce bylo zjistit prevalenci osteoporózy mezi nemocnými s Crohnovou chorobou a určit význam jednotlivých rizikových faktorů. Studie se zúčastnilo 258 nemocných s m. Crohn. (92 mužů a 166 žen). Všichni podstoupili následující vyšetření: měření denzity kostního minerálu dvouenergiovou absorpciometrií v oblasti bederní páteře a kyčle; stanovení aktivity kostního izoenzymu alkalické fosfatázy (BALP); vyšetření deoxypyridinolinu (DPD) a N-telopeptidu (NTX) v moči.

Výsledky: Hodnoty T skóre < -2,5 mělo v bederní páteři a/nebo v oblasti kyčle 11,6–13,6 % vyšetřených. Tyto nálezy doprovázela významně zvýšená hodnota NTX ($p < 0,05$), ale DPD ani BALP hranice statistické významnosti nedosahují. Nezávislými rizikovými faktory pro vznik osteoporózy se jeví nízký body mass index ($p < 0,001$), léčba kortikoidy ($p < 0,005$) a mužské pohlaví ($p < 0,01$). Kombinace těchto faktorů se podílí na snížení BMD bederní páteře 23 % a v kyčli 37 %.

Závěry: U nemocných s Crohnovou chorobou je osteoporóza častá, zřejmě následkem zvýšené kostní resorpce. Avšak rizikové faktory jako kortikoterapie a nízký body mass index se podílí na poklesu BMD méně než z poloviny, další příčiny zatím nejsou objasněny.

J Diabetes Complications. 2006 September – October;20(5):302–307.

Bone mineral density of both genders in Type 1 diabetes according to bone composition.

Hadjidakis DJ, Raptis AE, Sfakianakis M, Mylonakis A, Raptis SA.

Studie byla zaměřena na změny denzity kostního minerálu (BMD) při diabetu I. typu. Třicet mužů a třicet premenopauzálních žen s diabetem I. typu bylo porovnáváno se stejným počtem odpovídajících zdravých jedinců. Všichni podstoupili vyšetření dvouenergiovou absorpciometrií v oblasti bederní páteře a krčku femoru (FN).

Výsledky: Absolutní hodnoty BMD měli diabetici na obratlech i FN významně nižší než zdraví jedinci ($p < 0,5$). U diabetických žen se nález na páteři od jejich zdravých protějšků nelišil, ale v oblasti FN měly jasný pokles. Po korelaci na věk byly hodnoty BMD na FN vyjádřené jako Z skóre významně nižší u diabetiků obou pohlaví ($p < 0,001$ u mužů; $p < 0,01$ u žen), zatímco v oblasti bederní páteře jen u diabetických mužů ($p < 0,5$). Procento osteopenie a osteoporózy bylo vyšší mezi diabetiky muži než mezi ženami ($p < 0,001$). Není zachycena žádná významná korelace mezi BMD a trváním diabetu, koncentrací glykosylovaného hemoglobinu nebo věkem, v němž onemocnění začalo. Stejně výsledky autoři obdrželi při použití mnohočetné regresní analýzy k posouzení odchylek hodnot BMD.

Závěry: Mladí muži s diabetem I. typu mají oproti srovnatelným zdravým jedincům významně nižší hodnoty BMD

v trabekulární a smíšené kostní hmotě. U premenopuzálních žen s diabetem I. typu dochází k těmto změnám jen ve smíšené kostní hmotě. Trvání diabetu ani udržení normoglykemie nemá na změny BMD podstatný vliv.

Horm Res. 2006 Aug 8;66(5):211–215

Vitamin D Status and Its Relation to Age and Body Mass Index.

Bischof MG, Heinze G, Vierhapper H.

Mnoho studií se zabývalo vztahy mezi sérovou koncentrací 25-OH vitamínu D (25D) a parathormonu (PTH), ale existuje jen málo informací o relacích mezi 25D, kalcitriolem a PTH. Tato studie měla za cíl objasnit vztahy mezi endokrinním systémem vitamínu D, věkem a body mass indexem (BMI). Vyšetřeno bylo 483 dospělých osob, které navštívily endokrinologickou ambulanci v letech 2002–2004.

Výsledky: Střední koncentrace dosahovaly u 25D $21 \pm 10,6$ ng/ml; kalcitriolu $47,9 \pm 21,7$ pg/ml; kalcia $9,48 \pm 0,48$ mg/dl a PTH $51 \pm 27,2$ pg/ml. Koncentrace 25D měla vztah k BMI, věku, PTH a kalcitriolu ($p < 0,01$). Po korekci na 25D nebyla nalezena korelace mezi PTH a kalcitriolem. PTH má statisticky významný vztah ke koncentraci kalcia ($p < 0,01$), BMI, věku a kalcitriolu ($p = 0,015$). Plazmatické koncentrace 25D i kalcitriolu podléhají sezónním výkyvům: 25D je nejnižší v lednu a stoupá do července, zatímco minimální koncentrace kalcitriolu je v dubnu a maximální v říjnu.

Závěr: Jelikož BMI negativně koreluje s koncentrací 25D, stoupá prevalence deficitu 25D (pod $8,8$ ng/ml) z $8,8$ % u osob s BMI < 30 kg/m² na 15 % u osob s BMI nad 30 kg/m².

Závěr: BMI, věk a roční období je třeba brát v úvahu při hodnocení stavu saturace vitamínem D. Intenzivnější suplementace je potřeba u obézních jedinců.

Curr Med Res Opin. 2006 Sep;22(9):1745–55.

Alendronate with and without cholecalciferol for osteoporosis: results of a 15-week randomized controlled trial.

Recker R, Lips P, Felsenberg D, Lippuner K, Benhamou L, Hawkins F, Delmas PD, Rosen C, Emkey R, Salzman G, He W, Santora AC.

Mnoho nemocných osteoporózou má neléčený deficit vitamínu D. Současné podání cholecalciferolu a alendronátu v jednom přípravku tak splňuje více účelů – zlepšuje saturaci organismu vitamínem D a snižuje riziko zlomenin. Studie měla za cíl posoudit účinnost, bezpečnost a snášenlivost tablety, obsahující 70 mg alendronátu a $2\ 800$ IU cholecalciferolu, podávané jednou týdně.

Design: Trvání patnáct týdnů, randomizovaná, dvojité zaslepená, multicentrická, aktivním preparátem kontrolovaná studie prováděná v ročním období s poklesem hladin 25-OH vitamínu D. Účastníci se během studie vyhýbali slunění a nebrali doplňky s vitamínem D. Zúčastnění muži ($n = 35$) a ženy ($n = 682$) s osteoporózou a plazmatickou koncentrací 25-OH vitamínu D vyšší než 9 ng/ml byli náhodně rozděleni do skupiny ALN+D ($n = 360$) nebo ALN ($n = 357$). U všech byly sledovány změny sérové koncentrace 25-OH

vitamínu D, parathormonu, kostního izoenzymu alkalické fosfatázy (BALP) a exkrece N-terminálního telopeptidu kolagenu I. typu (NTX) do moči.

Výsledky: V ALN skupině klesla sérová koncentrace 25-OH vitamínu D z 22,2 na 18,6 ng/ml (korigovaná střední změna -3,4; 95 % interval spolehlivosti CI: -4,0 až -2,8); u skupiny ALN+D se tato hodnota zvýšila z 22,1 na 23,1 ng/ml (korigovaná střední změna 1,2; 95 % CI: 0,6–1,8). V patnáctém týdnu byla korigovaná střední hodnota 25-OH vitamínu D u skupiny ALN+D o 26 % vyšší než u skupiny ALN ($p < 0,001$). Korigované relativní riziko deficitu 25-OH vitamínu D pod 15 ng/ml bylo sníženo o 64 % (incidence 11 % versus 32 %; RR = 0,36; 95% CI: 0,27–0,48; $p < 0,001$) a riziko poklesu koncentrace 25-OH vitamínu D pod 9 ng/ml bylo sníženo o 91 % (incidence 1 % versus 13 %; RR = 0,09; 95 % CI: 0,03 – 0,23; $p < 0,001$). Antiresorptivní účinek alendronátu (posuzováno podle snížení kostního obratu (BALP a NTX) nebyl nijak tangován.

Závěr: U nemocných osteoporózou, kteří neberou suplementaci vitamínem D a nevycházejí na slunce, poskytuje jednotýdenní tableta s alendronátem a cholekalciferolem srovnatelnou antiresorpci kostní tkáň jako terapie samotným alendronátem, navíc významně snižuje riziko deficitu vitamínu D a zlepšuje saturaci organismu vitamínem D. Během patnáctitýdenního sledování není léčba spojena s hyperkalcémií ani hyperkalciurií.

Arthritis Rheum. 2006 Jun 26;54(7):2235–2242

A randomized controlled trial of calcium supplementation to increase bone mineral density in children with juvenile rheumatoid arthritis.

Lovell DJ, Glass D, Ranz J, Kramer S, Huang B, Sierra RI, Henderson CJ, Passo M, Graham B, Bowyer S, Higgins G, Rennebohm R, Schikler KN, Giannini E.

Autoři zkoumali vliv suplementace kalcíem v kombinaci s vitamínem D na denzitu kostního minerálu u dětí a dospívajících s juvenilní revmatoidní artritidou, kteří nejméně tři měsíce před zahájením studie neměli léčbu kortikosteroidy. Sledováno bylo 198 dětí a dospívajících (141 dívek a 57 chlapců) ve věku 6–18 let (střední věk 11,7 ± 3,3 roku) s trváním choroby po 5,6 ± 3,8 roku. Ve dvojité zaslepené, randomizované a placebem kontrolované studii jim byla podávána denní suplementace 1000 mg kalcia + 400 IU vitamínu D ($n = 103$) nebo placebo + 400 IU vitamínu D ($n = 95$) po dobu 24 měsíců. Celotělová denzita kostního minerálu (TBBMD) byla měřena dvouenergií absorpciometrií na začátku studie a poté každých 6 měsíců.

Výsledky: Ve skupině s kalcíem byla počáteční TBBMD $0,89 \pm 0,14$ g/cm², u dětí zařazených do placebové skupiny $0,87 \pm 0,14$ g/cm² ($p = 0,445$). Po 24 měsících dosáhla TBBMD při suplementaci kalcíem $0,95 \pm 0,13$ g/cm², u dětí na placebo $0,92 \pm 0,14$ g/cm². Průběžná analýza náhodných vlivů, jež brala v úvahu počáteční BMD, pohlaví, stadium puberty podle Tannera, dodržování léčby a tělesné složení prokázala významně vyšší TBBMD mezi těmi, kdož užívali kalcium ve srovnání s placebovou skupinou ($p = 0,03$).

Závěr: U dětí s juvenilní revmatoidní artritidou vede suplementace kalcíem k malému, ale statisticky významnému nárůstu celotělové denzity kostního minerálu.

Curr Opin Rheumatol. 2006 Jun;18 Suppl 1:S17–20.

Strontium ranelate: vertebral and non-vertebral fracture risk reduction.

Seeman E.

Ačkoli fraktury často postihují obratle a proximální femur, nejméně polovina udávané morbidity a mortality v souvislosti se zlomeninami pochází z fraktur na jiných místech skeletu. Více než polovinu zlomenin utrpí jedinci bez osteoporózy, zatímco nejvyšší riziko je ve skupině nad 80 let věku. Ke snížení zátěže populace frakturami je tedy třeba využívat látek účinných na všech místech skeletu a u různých skupin nemocných. Ve studii SOTI (1 649 postmenopauzálních žen s osteoporózou) vedlo podávání 2g ranelátu stroncia denně k poklesu rizika zlomeniny obratle o 49 % během prvního roku a o 41 % během tří let léčby. Na nonvertebrální fraktury byla zaměřena studie TROPOS, jíž se zúčastnilo 5 091 pacientů. K poklesu rizika zlomeniny obratlů o 45 % došlo v prvním roce, o 39 % během tří let. Riziko všech non-vertebrálních zlomenin kleslo během tří let o 16 %, pro hlavní osteoporotické fraktury o 19 %. Post-hoc analýza u 1 977 žen s vysokým rizikem zlomeniny proximálního femoru (věk nad 74 let a T skóre v oblasti krčku pod -2,4) ukázala pokles rizika fraktury v této oblasti o 36 %. Mezi nemocnými nad 80 let věku bylo riziko non-vertebrální zlomeniny sníženo o 41 % během roku a o 31 % během tří let. Stroncium ranelát má tedy poměrně široké spektrum účinnosti.

Clin Ther. 2006 Apr;28(4):475–90.

Once-monthly ibandronate for postmenopausal osteoporosis: review of a new dosing regimen.

Pyon EY.

Podávání perorálního ibandronátu jednou denně bylo k prevenci a léčbě postmenopauzální osteoporózy povoleno v USA rozhodnutím FDA v květnu 2003. Od března 2005 se v téže indikaci může podávat ibandronát jednou měsíčně. Cílem této práce bylo posouzení účinnosti a snášenlivosti 150 mg měsíční dávky ibandronátu na základě všech dostupných literárních údajů. Autor prošel údaje v Medline (1966–září 2005) a v International Pharmaceutical Abstracts (1971–září 2005) s klíčovými slovy ibandronát a kyselina ibandronová. Navíc byly zařazeny práce, zabývající se farmakoeekonomikou a compliance při léčbě bisfosfonáty.

Výsledky: Ibandronát podávaný denně v dávce 2,5 mg nebo intermitentně (12 dní po sobě každé tři měsíce) v dávce 20 mg účinně snižuje výskyt fraktur obratlů (v placebem kontrolované klinické studii klesá RR pro novou zlomeninu obratle o 62 % při denním režimu, o 50 % při intermitentním podávání). Měsíční dávka 150 mg ibandronátu vede po jednom roce k výraznějšímu vzestupu denzity kostního minerálu v oblasti bederní páteře než denní podávání 2,5 mg ibandronátu (4,9 % versus 3,9 %; $p = 0,002$). Výskyt nežádoucích účinků je přítom u denní a měsíční formy podobný. Při studii, zabývající se preferencí měsíčního ibandronátu a týdenního alendronátu mezi 342 ženami s postmenopauzální osteoporózou, většina nemocných dávala přednost měsíčnímu podávání léku (71,4 % versus 28,5 %; $p < 0,001$).

Závěr: Měsíční forma perorálního ibandronátu je účinným a dobře snášeným přístupem k terapii postmenopauzální osteoporózy.

Osteoporos Int. 2006 Oct;17(10):1532–8

Daily nasal spray of hPTH(1–34) for 3 months increases bone mass in osteoporotic subjects: a pilot study.

Matsumoto T, Shiraki M, Hagino H, Inuma H, Nakamura T.

Ačkoli intermitentní parenterální podávání parathormonu (PTH) má na kostní tkáň významné anabolické účinky, každodenní subkutánní injekce je pro pacienta nevýhodou. Autoři vyvinuli přípravek s PTH/hPTH 1–34/ ve formě nosního spreje. Při užití spreje v dávce 1 000 mg je dosaženo podobných sérových koncentrací hPTH 1–34 jako při podání 20 mg těžé látky subkutánně. Studie se zúčastnilo 90 jedinců s osteoporózou ve věku 52–84 let (střední věk 66,5 roku). Náhodně byli rozděleni do skupin ke každodennímu podání 250 mg (PTH250, n = 31), 500 mg (PTH500, n = 30) nebo 1 000 mg (PTH1000, n = 29) PTH formou nosního spreje. Studie trvala tři měsíce a všichni zúčastnění dostávali také denní suplementaci 300 mg kalcia a 200 IU vitamínu D3.

Výsledky: Denní podávání hPTH 1–34 po tři měsíce zvýšilo densitu kostního minerálu v oblasti bederní páteře v závislosti na vyšší podané dávce. Ve skupině PTH1000 byl vzestup 2,4 % oproti bazální hodnotě. Dávka 1 000 mg také jako jediná vedla k trvalým a statisticky významným změnám markerů kostního metabolismu: po třech měsících stoupá v séru N-terminální propeptid prokolagenu I. typu o 14,8 % a osteokalcin o 19,4 %, zatímco N-terminální telepeptid kolagenu I. typu v moči klesá o 16,4 %. U sedmi sledovaných byla po tři hodiny po podání nazálního PTH pozorována transientní hyperkalcémie, ale u nikoho setrvávala.

Závěry: PTH ve formě nazálního spreje je bezpečný, dobře snášený přípravek, který zvyšuje densitu kostního minerálu v oblasti bederní páteře. Jeho dlouhodobý účinek na kostní hmotu a riziko fraktur bude dále studován.

Osteoporos Int. 2006;17(9):1404–9

The population burden of fractures originates in women with osteopenia, not osteoporosis.

Pasco JA, Seeman E, Henry MJ, Merriman EN, Nicholson GC, Kotowicz MA.

Osteoporóza je spojena se zvýšeným rizikem fraktur. Mnoho postmenopauzálních žen však má densitu kostního minerálu v mezích normálních hodnot nebo v pásmu osteopenie. Cílem studie bylo zjistit, jaká část žen s malým rizikem zlomeniny frakturu s nepřiměřeným mechanismem úrazu utrpí. Autoři vyšetřili bazální densitu kostního minerálu u skupiny 616 náhodně vybraných postmenopauzálních žen ve věku 60–94 let. Sledovali je pak průměrně 5,6 roku (3,9–6,5) a zjišťovali incidenci zlomenin v korelaci s věkem, BMD a existencí předchozí fraktury. Podle WHO kritérií mělo 37,5 % sledovaných žen v oblasti kyčle normální densitu kostního minerálu, 48% mělo osteopenii a 14,5 % osteoporózu. Incidence zlomenin během studie byla sice nejvyšší u žen s osteoporózou, ale z této skupiny pocházelo jen 26,9 % všech fraktur. 73,1 % zlomenin utrpěly ženy bez osteoporózy (56,6% ženy s osteopenií, 16,6 % ženy s normální BMD). Nezávislými faktory, zvyšujícími riziko fraktury, jsou klesající BMD, stoupající věk a existence předchozí zlomeniny. Relativní riziko stoupá s každým poklesem BMD o jednu směrodatnou odchylku o 65 %

(RR = 1,65; 95 % CI 1,32–2,05); o 3 % s každým rokem věku (RR = 1,03; 95 % CI 1,01–1,06); a zdvojnásobuje se s předchozí frakturou (RR = 2,01; 95 % CI 1,4–2,88). Zlomenina v anamnéze zvyšuje riziko tak, že žena s osteopenií a předchozí frakturou má totéž, ne-li vyšší riziko jako žena s osteoporózou.

Závěr: Snaha o snížení počtu zlomenin vyžaduje péči o ženy s osteopenií stejně jako o ženy s osteoporózou, neboť více než polovina fraktur v populaci přísluší právě jim. Žena s osteopenií a přechází zlomeninou má totéž riziko fraktury jako žena s osteoporózou.

Clin Ther. 2006 Feb;28(2):151–73.

Update of current therapeutic options for the treatment of postmenopausal osteoporosis.

Epstein S.

Autor zhodnotil práce, publikované mezi srpnem 1985 a srpnem 2005, jež se zabývaly léčbou postmenopauzální osteoporózy. Mezi klíčová slova zahrnul: osteoporóza, postmenopauzální, fraktura, kalcium, vitamín D, estrogen, progesteron, selektivní modulátory estrogenových receptorů, kalcitonin, stroncium ranelát, bisfosfonáty, alendronát, risedronát, ibandronát, pamidronát, parathormon, zoledronát, kombinovaná léčba. Přednost dával meta-analýzám.

Výsledky: Mezi všemi postupy k léčbě osteoporózy měly nejvyšší anti-resorpční účinnost bisfosfonáty (až 7–8 % nárůst denzity kostního minerálu a 60–70 % pokles laboratorních markerů osteoresorpce). Incidence nových fraktur obratlů při této léčbě klesá o 50–52 %.

Závěr: Bisfosfonáty by měly být v terapii osteoporózy v současné době lékem prvé volby. Možnosti intermitentní léčby jsou u novějších typů bisfosfonátů slibnou alternativou k dennímu či týdennímu podávání.

Respir Med. 2007 Jan;101(1):177–85

The prevalence of osteoporosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease-A cross sectional study.

Jorgensen NR, Schwarz P, Holme I, Henriksen BM, Petersen LJ, Backer V.

Chronická obstruktivní plicní choroba (COPD) je komplikované onemocnění s počátečními projevy pod obrazem kašle v důsledku zvýšené produkce hlenu a dušnosti. Při progresi choroby se objevují další příznaky a nemocní posléze trpí multiorgánovým onemocněním s postižením respiračního traktu, poklesem fyzické aktivity, pravostranným kardiálním selháváním a sníženou kvalitou života. Může u nich dojít také k rozvoji osteoporózy. Autoři se rozhodli zjistit prevalenci osteoporózy ve skupině nemocných s těžkou COPD a vztah výskytu osteoporózy ke kortikoterapii u těchto nemocných. Do studie bylo zařazeno 62 nemocných (46 žen a 16 mužů) ve věku mezi 50–70 lety, s jednotětinovou výdechovou kapacitou menší než 1,3 litru. Ostatní příčiny sekundární osteoporózy byly před studií u všech vyloučeny. Na začátku podstoupili zúčastnění spirometrii, rtg vyšetření páteře ke zhodnocení fraktur obratlů a denzitometrii bederní páteře a oblasti kyčle. Všichni měli zjevné příznaky COPD – námahovou dušnost, produktivní kašel, omezení fyzické zdatnosti atd. Denní příjem kalcia i vitamínu D byl u všech sledovaných dostačující. V 15 pří-

padech rentgenolog našel dříve nediagnostikovanou kompresivní frakturu obratle. Osteopenii mělo 16 nemocných, osteoporózu 22,68 % účastníků studie tedy mělo osteoporózu či osteopenii. Pouze léčba glukokortikoidy tuto zvýšenou

prevalenci nevysvětluje.

Závěr: Nemocní s COPD potřebují observaci z hlediska stavu skeletu, protože značná část z nich vyžaduje léčbu osteoporózy ke snížení rizika zlomenin.

IOF launches global physician training in osteoporosis diagnosis

Ten courses to be run worldwide in 2007; bookings now open for 2008

NYON, Switzerland
March 1, 2007

A new series of training courses aimed at helping physicians better diagnose osteoporosis has been launched by IOF – International Osteoporosis Foundation.

The IOF Osteoporosis Diagnosis Course with Densitometry Certification will be run in some ten countries in 2007, and bookings are now being taken for 2008 courses.

Currently it is estimated that over 200 million people worldwide are affected by osteoporosis. Health care professionals worldwide face a significant challenge as ageing of the population will be responsible for a major increase of the incidence of osteoporosis in postmenopausal women.

„IOF Osteoporosis Diagnosis Course with Densitometry Certification builds on the successful training programs for orthopaedic surgeons and radiologists that IOF already offers. We believe that this course is a valuable tool to help medical professionals better handle the growing osteoporosis ‘epidemic’. We expect that the series of courses will have a positive impact on the quality of care available internationally,“ says Professor Cyrus Cooper, Chairman of the IOF Committee of Scientific Advisors.

The IOF Osteoporosis Diagnosis Course is offered in partnership with national or regional osteoporosis societies to train physicians and other health professionals.

The schedule for 2007:

- Irish Osteoporosis Society, Dublin, Ireland, 16–17 February 2007.

- Vietnam Rheumatology Association, Hanoi, Vietnam, 12–13 March 2007.
- Romanian Foundation of Osteoarthrology, Cluj-Napoca, Romania, 11–14 April 2007.
- IOF Latin America, Lima, Peru, 2–3 May 2007.
- Osteoporosis Society of Hong Kong, Hong Kong, China, 18–19 May 2007.
- Russian Association on Osteoporosis, Moscow, Russia, 21–22 May 2007.
- Malaysian Osteoporosis Society, Kuala Lumpur, Malaysia, 2–3 August 2007.
- Estonian Osteoporosis Society, Tartu, Estonia, 5–6 September 2007.
- Serbia Osteoporosis Society, Niska Banja, Serbia, 11–13 October 2007.
- **Czech Society for Metabolic Skeletal Diseases, Luhacovice, Czech Republic, 27–28 October 2007.**

The two day course comprises 12 lectures, with an optional two-hour certification exam. It covers the latest knowledge on the epidemiology, diagnosis and management of osteoporosis.

The IOF Osteoporosis Diagnosis Course with Densitometry Certification was developed by an internationally renowned faculty that includes Pierre D. Delmas (France), Ignac Fogelman (UK), Claus Glüer (Germany), Olof Johnell† (Sweden), Marius Kraenzlin – course leader – (Switzerland), Nick A. Pocock (Australia), René Rizzoli (Switzerland) and Ego Seeman (Australia).